

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik Großhadern
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Outcome von Patienten
mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Vanessa Elgin Marschall, geb. Mayer
aus Mainz

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Patrick Bastian
Prof. Dr. Jürgen Gschwend

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 5 -
1.1. Epidemiologie	- 5 -
1.2. Einteilung des UTUC	- 6 -
1.3. Prognosekriterien	- 7 -
1.4. Diagnosestellung	- 9 -
1.5. Therapie	- 10 -
1.6. Nachsorge	- 12 -
1.7. Fragestellung	- 13 -
2. Patienten und Methoden	- 15 -
2.1. Patienten	- 15 -
2.2. Datenerhebung	- 15 -
2.3. Statistische Analyse	- 16 -
3. Ergebnisse	- 17 -
3.1. Deskriptive Statistik	- 17 -
3.1.1. Gesamtkollektiv	- 17 -
3.1.2. Patienten mit Nephroureterektomie	- 25 -
3.1.3. Patienten mit Lasertherapie	- 33 -
3.1.4. Patienten mit CyberKnife	- 39 -
3.1.5. Patienten ohne Therapie	- 44 -
3.2. Gesamtüberleben (Overall Survival)	- 49 -
3.3. Progressionsfreies Überleben (PFS)	- 68 -
3.4. Multivariatanalyse	- 83 -
3.4.1. Gesamtüberleben	- 83 -
3.4.2. Progressionsfreies Überleben	- 85 -
3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse	- 86 -
4. Diskussion	- 88 -
4.1. Diskussion der Methoden	- 88 -
4.2. Diskussion der Ergebnisse	- 89 -
4.3. Schlussfolgerung	- 100 -
5. Zusammenfassung	- 101 -
6. Anhang	- 102 -
6.1. Tabellen	- 102 -
6.2. Tabellenverzeichnis	- 115 -
6.3. Abbildungen	- 117 -
6.4. Abbildungsverzeichnis	- 118 -
6.5. Abkürzungsverzeichnis	- 119 -

7. Literaturverzeichnis	- 120 -
8. Danksagung	- 127 -
9. Eidesstattliche Versicherung	- 128 -

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Die hohe Relevanz des Themas der vorliegenden Arbeit wird bei der Beachtung der Tatsache deutlich, dass Urothelkarzinome die am vierthäufigsten verbreiteten Tumore darstellen. Betrachtet man nur die urologischen Tumore ist das Urothelkarzinom der zweithäufigste Tumor [1]. Es wird unterschieden zwischen dem Urothelkarzinom des unteren Harntraktes, welches die Harnblase und die Harnröhre betrifft und mit 90-95 % weitaus häufiger auftritt und dem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes (UTUC), welches die Niere und den Harnleiter betrifft und eine Häufigkeit von 5-10 % aufweist und damit sehr selten ist [1, 2].

Die geschätzte jährliche Inzidenz liegt in den westlichen Ländern bei 2 von 100.000 Einwohnern, wobei diese in den letzten Jahren durch eine bessere Diagnostik und somit schnellere Detektion des Tumors gestiegen ist [3].

Männer sind am häufigsten von der malignen Erkrankung betroffen, etwa 3 Mal häufiger als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 90 Jahren [4].

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt beim Tumor des oberen Harntraktes zu 60 % ein invasives Urothelkarzinom vor. Im Vergleich dazu ist das Urothelkarzinom der Harnblase nur zu 15-25 % invasiv [5]. Bereits 7 % der Karzinome sind zum Diagnosezeitpunkt metastasiert [3].

Das UTUC tritt doppelt so häufig in der Niere als im Harnleiter auf. In

10-20 % der Fälle lässt sich eine Multifokalität finden, worunter die gleichzeitige Tumorlokalisation an mehreren Stellen zu verstehen ist. Ein begleitendes Carcinoma in situ (Cis) tritt in 11-36 % der Fälle auf [3]. In 17 % der Fälle liegt gleichzeitig ein Karzinom der Harnblase vor [6].

Die Rezidivrate ist sehr hoch. So tritt beim UTUC ein Harnblasen-Rezidiv in 22-47 % auf, während ein Rezidiv im kontralateralen oberen Harntrakt in 2-6 % auftritt [7].

Ätiologisch entsteht das UTUC in 80-90 % spontan und 10-20 % der UTUC sind hereditären Ursprungs. Das familiäre UTUC steht im Zusammenhang mit dem hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC), [8].

Für die Entstehung des UTUC sind einige Risikofaktoren bekannt. Der relevanteste Risikofaktor ist der Konsum von Nikotin: Raucher haben ein 7-fach höheres relatives Risiko am UTUC zu erkranken als Nichtraucher [9].

Die UTUC sind auch als die „Amino-Tumore“ bekannt, da sie gehäuft durch den Kontakt mit aromatischen Aminen aufgetreten sind. Allerdings wurden Amine im Jahre 1960 in den meisten Industrieländern verboten.

Die Patienten, die an einem UTUC erkranken, berichten über verschiedene Symptome im Rahmen der Erkrankung. Diese lassen sich in allgemeine, lokale und systemische Symptome einteilen. Die meisten Patienten klagen über lokale Beschwerden, wobei die Hämaturie und Flankenschmerzen im Vordergrund stehen [10]. Die Hämaturie ist mit Abstand das häufigste Symptom, welches bis zu 70-80 % bei den erkrankten Patienten auftritt [11, 12]. Flankenschmerzen treten nur in 20 % der Fälle auf. Unter der Gruppe der systemischen Symptome fallen Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Diese Beschwerden sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [13, 14].

1.2. Einteilung des UTUC

Morphologisch betrachtet sind das UTUC und das Urothelkarzinom der Harnblase sehr ähnlich. Zu unterscheiden ist zwischen dem nicht-invasiven papillären Tumor, dem Carcinoma in situ (CIS) - ein Frühstadium des Tumors ohne invasivem Wachstum -, sowie dem invasiven Karzinom.

TNM Klassifikation

T	Primärtumor	N	Regionäre Lymphknoten	M	Fernmetastasen
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen: solitär ≤ 2 cm	M1	Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ	N2	Regionäre Lymphknotenmetastasen: solitär > 2 cm oder multipel		
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe				

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach [15]

T2	Tumor infiltriert Muskularis	
T3	<i>Nierenbecken:</i> Tumor infiltriert durch die Muskulatur in das peripelvine Fettgewebe oder Nierenparenchym <i>Harnleiter:</i> Tumor infiltriert durch die Muskulatur in das periureterale Fettgewebe	
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane oder durch die Niere in das perirenale Fettgewebe	

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach [15], (Fortsetzung)

Zu den regionären Lymphknoten der Niere und dem proximalen Harnleiter zählen die Hilus-Lymphknoten sowie die retroperitonealen Lymphknoten. Die intrapelvinen Lymphknoten zählen zum mittleren und distalen Harnleiter.

Das Stadium T3 des Nierenbeckens erlaubt eine Unterscheidung in die Stadien T3a und T3b. Stadium T3a bezieht sich auf die mikroskopische Infiltration des Nierenparenchyms, während mit Stadium T3b die makroskopische Infiltration gemeint ist bzw. die Infiltration des peripelvinen Fettgewebes [16-18]. Das Stadium T3b besitzt nach einer radikalen Nephroureterektomie (NUX) ein höheres Rezidivrisiko [16, 17].

UICC-Stadium	TNM
0	Ta oder Tis
I	T1
II	T2
III	T3
IV	T4 oder N1 oder M1

Tabelle 3: UICC (Union for international cancer control) – Stadieneinteilung nach [15]

1.3. Prognosekriterien

Für die Prognose des UTUC existieren verschiedene Kriterien, die in zwei Gruppen eingeteilt werden. So muss zwischen den präoperativen und den postoperativen Prognosekriterien unterschieden werden.

Zu den präoperativen Prognosekriterien zählen sowohl Alter und Geschlecht des Patienten als auch stattgehabter Nikotinkonsum, die Tumorlokalisation, die Zeit zwischen Erstdiagnose und Intervention und die ethnische Herkunft des Erkrankten.

Das wichtigste demographische Prognosekriterium ist das Alter des Patienten [19].

Patienten, die ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Nephroureterektomie aufweisen, sind mit einem verkürzten CSS (Cancer specific survival) assoziiert [18, 20, 21]. Trotz dieser Assoziation darf ein höheres Alter keinen kurativen Therapieansatz verhindern. Damit wird das Alter nicht mehr ausschließlich als eigenständiges Kriterium, welches die Mortalität des UTUC beeinflusst, betrachtet [4, 20, 22].

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Prognose des UTUC.

Patienten, welche zum Diagnosezeitpunkt rauchen, haben ein höheres Rezidivrisiko. Zudem weisen sie eine höhere Sterblichkeit nach der NUX auf [23, 24]. Außerdem ist ein höheres Risiko eines Rezidivs in der Harnblase gegeben [25].

Ein weiterer Prognosefaktor ist die Lokalisation des Tumors zum Diagnosezeitpunkt [26, 27]. Patienten, die das UTUC im Harnleiter und/oder multifokal aufweisen, haben eine schlechtere Prognose als Patienten, bei denen nur das Nierenbecken betroffen ist [20, 26-29].

Wenn möglich sollte eine NUX innerhalb von zwölf Wochen nach Diagnosestellung erfolgen. Eine zeitliche Verzögerung zwischen Diagnosezeitpunkt und NUX scheint ein negatives Prognosekriterium hinsichtlich Tumorstadium, Kerngrad, infiltrierender Tumorarchitektur, lymphovaskulärer Invasion, Tumorrezidiv und CSS zu sein [30-33].

Lee et al untersuchten retrospektiv 138 Patienten mit UTUC, von denen 80 Patienten eine Tumorlokalisierung im Ureter aufwiesen. 44 Patienten bekamen eine frühzeitige chirurgische Behandlung (mediane Wartezeit von 19 Tagen) und 36 Patienten wurden zeitlich später therapiert (mediane Wartezeit von 50,5 Tagen). Es ließ sich jeweils ein signifikanter Unterschied im 5-JÜR CSS und 5-JÜR RFS (Recurrence free survival), zwischen der frühen und späten Gruppe (CSS: 87,9 % vs. 54,5 %, $p < 0,001$, RFS 85,6 % vs. 60,7 %, $p = 0,007$) festhalten. Auch in der Multivariatanlayse ist eine zeitliche Verzögerung von über einem Monat ein negativer Prognosefaktor im CSS ($p = 0,003$) und RFS ($p = 0,011$) [32]. Andere Prognosekriterien sind der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und der Body Mass Index (BMI). Patienten mit einem

höheren ECOG-Status oder einem höheren BMI weisen eine schlechtere Prognose auf [34, 35].

Zu den postoperativen Prognosekriterien zählen vor allem das Tumorstadium sowie das Grading [19, 20, 36-38].

Besonders Lymphknotenmetastasen oder extranodale Manifestationen sind zum Diagnosezeitpunkt ein starker, negativer Prognosefaktor für das Outcome der Erkrankung [39].

Als weiterer Risikofaktor für ein schlechtes Outcome ist die Lymphgefäßinvasion genannt, welche zu 20 % bei UTUC gegeben ist [40, 41].

Bellmunt et al formulierten drei wichtige negative Risikofaktoren bei Patienten mit metastasiertem UTUC: ECOG PS höher als 0, Hämoglobinwert kleiner 10 g/dl und das Vorliegen von Lebermetastasen. Anhand der drei Risikofaktoren wurden vier Gruppen gebildet: das Vorliegen von keinem Risikofaktor, einem Risikofaktor, zwei Risikofaktoren und drei Risikofaktoren. Je höher die Anzahl der Risikofaktoren, desto geringer das mediane Gesamtüberleben: 14,2 Monate, 7,3 Monate, 3,8 Monate und 1,7 Monate. [42].

Bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in der Harnblase nach NUX gibt es drei Kategorien, welche mit einem höheren Risiko verbunden sind. Es wird zwischen den Patientenmerkmalen (Kategorie 1), den Tumormerkmalen (Kategorie 2) und den Interventionsmerkmalen (Kategorie 3) unterschieden. Zu Kategorie 1 zählt das männliche Geschlecht, Nikotinkonsum und ein Harnblasenkarzinom in der Vergangenheit. Zu Kategorie 2 gehören eine positive Urinzytologie bei Erstdiagnose, die Tumorlokalisation im Ureter bzw. die multifokale Lokalität sowie ein invasives T-Stadium. Kategorie 3 beinhaltet den laparoskopischen Interventionsansatz, die R1 Resektion und eine Blasenmanschette [43].

Nach Durchführung einer diagnostischen Ureterorenoskopie (URS) erhöht sich ebenfalls das Risiko eines Harnblasenrezidivs, vor allem wenn der Tumor im Nierenbecken lokalisiert war [44, 45].

1.4. Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung eines UTUC werden verschiedene diagnostische Untersuchungen durchgeführt. Zu den bildgebenden Verfahren gehören die CT (Computertomographie)-Urographie und die MR (Magnetresonanz)-Urographie.

Erstere besitzt den höchsten diagnostischen Stellenwert zur Detektion des UTUC [46]. Allerdings sind epitheliale Tumore ohne lokale Tumorausbreitung im CT nicht sichtbar. Sehr gut zu erkennen ist dagegen das Vorliegen eines Harnstaus. Patienten, die bei Diagnosestellung einen Harnstau aufweisen, besitzen ein schlechteres Outcome [47, 48].

Patienten, die eine Kontraindikation gegen Durchführung der CT aufweisen, wie beispielsweise eine Allergie gegen das Kontrastmittel, werden mittels MR-Urographie diagnostisch untersucht [49]. Vorzuziehen ist jedoch die CT-Urographie, da diese mit einer Sensitivität von 0,67 – 1,0 und Spezifität von 0,93 – 0,99 den höchsten diagnostischen Stellenwert besitzt [14, 46].

Zu den laborchemischen Untersuchungen gehören die Spülzytologie sowie die FISH-Untersuchung (Fluorescence in situ hybridisation), wobei die Spülzytologie im Nierenbecken entnommen werden sollte [50].

Um den Harnleiter und die Niere gut beurteilen und gleichzeitig eine Biopsie von suspekten Läsionen entnehmen zu können, eignet sich die diagnostische URS. In über 90 % der Fälle kann in der Biopsie (auch bei einem kleinen Biopsievolumen) das Grading des Tumors festgestellt werden [51].

In Zusammenschau aller diagnostischen Schritte wird es möglich über die nachfolgende Therapie des Patienten zu entscheiden und diese Entscheidung entweder zugunsten einer radikalen Nephroureterektomie oder einer nierenschonenden Intervention getroffen werden.

1.5. Therapie

Bei der Wahl des Therapieverfahrens muss unterschieden werden, ob der Tumor nur vor Ort vorhanden ist oder ob eine fortgeschrittene Erkrankung mit Fernmetastasen besteht.

Ist der Tumor lokal vorhanden, bietet sich als Therapiemöglichkeit die nierenschonende Chirurgie an, wie die Tumorentfernung mittels Laser oder CyberKnife. Bei der Auswahl des Verfahrens ist maßgeblich, ob ein low_risk oder high_risk Tumor vorliegt.

Das nierenschonende Verfahren bei low_risk UTUC reduziert die Mortalität, welche eine Operation und die Narkose mit sich bringen und hat gleichzeitig weder Einfluss auf die Nierenfunktion noch auf das Outcome [52]. Die NUX stellt dagegen die chirurgische, nicht nierenschonende Therapieform dar.

Die NUX mit Entnahme einer Blasenmanschette ist das Standardprozedere bei high_risk UTUC, unabhängig von der Lokalisation des Tumors [5]. Bei Durchführung der NUX ist besonders darauf zu achten keine Tumorstreuung zu verursachen. Eine gleichzeitige Entnahme einer Blasenmanschette sowie des distalen Harnleiters zeigt einen Überlebensvorteil [53].

Lymphknotenmetastasen treten im Stadium T1 nur zu 2,2 % auf, während die Stadien T2 – T4 mit einer häufigeren nodalen Metastasierung (16 %) vergesellschaftet sind [39, 54]. Die Lymphadenektomie verbessert das Überleben der Patienten, die ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen. Cho et al zeigten in ihrer Studie, dass die 5-JÜR im CSS bei Lymphadenektomie mit 71 % höher war als bei keiner Lymphadenektomie (62,7 %) [55, 56].

Nach der NUX besteht ein Rezidivrisiko in der Harnblase von 22-47 %. Daher ist die Empfehlung einer einzelnen postoperativen intravesikalen Chemotherapie mit Mitomycin C oder Pirarubicin zu geben. Diese sollte innerhalb 72 Stunden nach der NUX verabreicht werden. Somit wird die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres nach der Operation ein Rezidiv in der Harnblase zu bekommen, reduziert [57, 58].

Bei einem fortgeschrittenen UTUC mit Fernmetastasierung reicht eine alleinige NUX nicht aus. Für diesen Fall wird die Firstline-Empfehlung einer systemischen, platinhaltigen Chemotherapie ausgesprochen [59]. Allerdings können nicht alle Patienten eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie erhalten. Hier spielen Komorbiditäten oder eine eingeschränkte Nierenfunktion eine erhebliche Rolle. Durch die Toxizität der Chemotherapie kann sogar das Überleben der Patienten verkürzt sein, bedingt durch eine postoperative eingeschränkte Nierenfunktion. Lane et al untersuchten 336 Patienten, welche alle eine NUX erhielten. Bei 61 % der Patienten wurde eine postoperative Niereninsuffizienz dokumentiert (präoperative GFR 59 ml/min vs. postoperative GFR 48 ml/min) [60, 61].

Als Secondline-Therapie stehen Immuntherapien zur Verfügung.

Patienten in gutem Allgemeinzustand, die eine Chemotherapie erhalten können, profitieren davon. Es konnte ein Benefit zugunsten der Therapiekombination Chemotherapie und NUX festgestellt werden. Seisen et al wiesen in ihrer Studie, welche Patienten mit einem metastasierten UTUC inkludierten, auf, dass die 3-JÜR im OS mit 16,2 % bei einer Therapie mit NUX und Chemotherapie (adjuvant oder neoadjuvant) verlängert war, als bei einer alleinigen chemotherapeutischen Therapie ohne NUX (3-JÜR OS 6,4 %). [62].

CyberKnife

Eine alternative Möglichkeit zur operativen Therapie des UTUC ist das CyberKnife. Übersetzt ins Deutsche bedeutet es das „virtuelle Messer“. Das CyberKnife ermöglicht eine ambulante, nicht-invasive radiochirurgische Behandlung von Tumoren und besteht aus einer Bestrahlungseinheit aus Photonenstrahler, welche an einen Roboterarm gekoppelt sind. Dies gewährleistet die Erreichbarkeit aller Körperregionen. Die schmerzlose Behandlung wird am wachen Patienten durchgeführt. Besonders die Patienten, bei denen keine radikale Chirurgie möglich ist, profitieren von dieser Behandlungsalternative. In einer Studie, in der vierzig Patienten (11 Patienten mit UTUC und 29 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom) mit CyberKnife behandelt wurden, kam es in 38 Fällen zu einer Tumorreduktion. 19 Patienten wiesen sogar eine komplette Remission auf [63].

1.6. Nachsorge

Eine regelmäßige und zuverlässige Nachsorge ist bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes unerlässlich, um Rezidive frühzeitig zu entdecken. Besonders bei Patienten, welche eine nierenschonende Therapie erhalten haben, ist ein besonderes Augenmerk auf die Nachsorge zu legen. Dies sollte sich über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren erstrecken und beinhaltet Blasenspiegelungen und eine zytologische Untersuchung des Urins [6, 7, 43, 64]. Als weitere Nachsorgeuntersuchungen werden die CT-Urographie und die URS durchgeführt.

1.7. Fragestellung

Das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes gehört zu den selteneren Erkrankungen. Bezüglich des Outcome ist relativ wenig bekannt.

Daher wurden mit der vorliegenden retrospektiven Arbeit 231 Patienten, die sich im Zeitraum von 2005 – 2018 im Klinikum Großhadern behandeln ließen, hinsichtlich des Outcomes untersucht.

Von besonderem Interesse ist der Einfluss der Patienteneigenschaften, der Tumorcharakter und der Behandlungsansatz auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie auf das progressionsfreie Überleben (Progressive Survival, PFS).

Hinsichtlich der vier Behandlungsgruppen (Nephroureterektomie, Laser, CyberKnife und nur URS) erfassten wir den Unterschied der Einflussfaktoren sowie Differenzen in der Überlebenszeit.

Folgende Variablen untersuchten wir auf ihren Einfluss:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG Performance Status
- Body Mass Index
- Bellmunt Risikofaktoren
- Nikotinkonsum
- Symptome
- Tumorlokalisation
- Grading
- T-Stadium
- Begleitendes Carcinoma in situ
- Metastasen
- Lymphknoten
- Tumordurchmesser
- Therapieansatz
- Entnahme einer Blasenmanschette
- Systemtherapie
- Radiotherapie

- Kreatininwert (initialer und zuletzt erfasster Wert)
- Initialer Hämoglobinwert
- Initialer CRP-Wert
- Progression

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Eingeschlossen wurden 231 Patienten aus der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Großhadern im Zeitraum von 2005 bis 2018 mit der Diagnose eines Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes.

Als Einschlusskriterium galt die histologische Diagnose.

Spezifische Ausschlussfaktoren waren nicht vorhanden.

2.2. Datenerhebung

Die Daten, die für die vorliegende Arbeit retrospektiv gesammelt wurden, entstammen den Patientenakten und Mikrofilmen aus dem medizinischen Zentralarchiv des Klinikum Großhadern.

Das Follow Up der Patienten wurde aus den Akten der Patienten, aus SAP und telefonischer Nachfrage bei den weiterbehandelnden Haus- und Fachärzten erhoben. Das Follow Up Datum erstreckte sich bis März 2019.

Erfasst wurden patientenbezogene Parameter wie das Geschlecht, das Alter, der ECOG Performance Status zum Diagnosezeitpunkt, der BMI, Nikotinkonsum sowie symptombezogene Parameter wie Makrohämaturie, Flankenschmerzen, Harnstau und B-Symptomatik.

Zudem wurden tumorspezifische Parameter erfasst, wie die Lokalisation des Tumors (obere/mittlere/untere Niere, Nierenbecken, pyelourethraler Übergang, proximaler/mittlerer/distaler Ureter), histologische Ergebnisse der Ureterorenoskopie sowie Nephroureterektomie, Lymphknotenbefall und Metastasen.

Bei den laborspezifischen Parametern wurde der Fokus initial sowie im Verlauf auf Kreatinin, Hämoglobin und dem C-reaktiven Protein gelegt.

Außerdem wurden Daten zur Therapie erhoben. Es wurde zwischen operativer Therapie (Nephroureterektomie), nierenerhaltenden Verfahren (Laser und CyberKnife) und keiner Therapie unterschieden sowie zwischen Systemtherapie und Strahlentherapie.

Im Verlauf zählte zur Erfassung der Daten eine Progression, der Tod des Patienten und die Nachsorge.

2.3. Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS Version 25 von IBM.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgte zunächst die deskriptive Statistik mit absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwerten, Mediane und Standardabweichungen. Dabei wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen die Parameter erhoben werden konnten.

Für den Vergleich der Patientengruppen wurden Kreuztabellen und der Chi Quadrat Test verwendet.

Das Gesamtüberleben mittels der Kaplan Meier Methode wurde berechnet als die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Patienten und dessen Tod oder dem Zeitpunkt des letzten Follow Up, falls der Patient noch nicht innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben war.

Ähnlich wurde das progressionsfreie Überleben berechnet als die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Patienten und dem Zeitpunkt der Progression.

Um mögliche Einflussfaktoren in ihrer Abhängigkeit zu detektieren kam eine multivariate Cox Regression Analyse zur Anwendung. Dabei wurden besonders die Variablen eingeschlossen, die bereits eine univariate Signifikanz durch den Log Rank Test zeigten.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Gesamtkollektiv

Patienten

Das Gesamtkollektiv umfasste 231 Patienten.

Das mediane Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt lag bei 70,9 Jahren. Das niedrigste Patientenalter betrug 43,7 Jahre und das Höchste 91,8 Jahre (Stdabw 10,6).

Von der Erkrankung waren n=160 Männer (69,3 %) und n=71 Frauen (30,7 %) betroffen, somit lag eine Geschlechterverteilung von ungefähr 2:1 vor.

Der Allgemeinzustand des Patienten wurde mit dem ECOG Performance Status erfasst und lag mit einer Mehrheit von 42,1 % bei ECOG 0 (n=82).

27,2 % hatten einen ECOG von 1 (n=52), 25,6 % ECOG 2 (n=50) und 5,1 % ECOG 3 (n=10).

Der Body Mass Index betrug im Median 26+/-4 (Stdabw), (15 – 43).

Unter den Patienten befanden sich 53,6 % Nichtraucher (n=105), 24,5 % Raucher (n=48) und 21,9 % (n=43) Ex-Raucher. Mittels Boxplot ließ sich visualisieren, dass das Erkrankungsalter abhängig vom Nikotinkonsum ist (vgl. Abbildung 12). Rauchende Patienten erkrankten in einem jüngeren Alter als Nichtraucher.

Einige Patienten litten bei Diagnosestellung des UTUC auch unter einem Blasenkarzinom (51,7 %, n=119), welches größtenteils (89,7 %, n=104) metachron vorlag. Nur zu 10,3 % (n=12) trat ein synchrones Blasenkarzinom auf. N=27 Patienten (10,9 %) wiesen eine Einzelniere auf, meist bei Zustand nach Nephroureterektomie kontralateral. Ein Patient hatte bereits eine beidseitige partielle Nephroureterektomie.

Symptomatisch hatten die Patienten am häufigsten eine initiale schmerzlose Makrohämaturie (60,4 %, n=131) und/oder Flankenschmerzen (19,7 %, n=42). Im Rahmen der B-Symptomatik litten die Patienten am häufigsten unter Gewichtsverlust (n=31, 15,5 %).

Sonographisch ließ sich zu 31,2 % (n=65) ein ipsilateraler Harnstau feststellen.

Einen Bellmunt Risikofaktor hatten 46,4 % (n=110) der Patienten. 43,5 % (n=103) der Patienten hatten keinen Bellmunt Risikofaktor und n=3 (1,3 %) Patienten wiesen drei Risikofaktoren auf.

Im Laufe der Behandlung trat bei 29 Patienten (11,8 %) eine Dialysepflichtigkeit auf.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Gesamtzahl		231	
Alter	Mittelwert	70,1	
	Median	70,9	
	Standardabweichung	10,6	
	Range	43,7 - 91,8	
Geschlecht	männlich	160	69,3
	weiblich	71	30,7
ECOG	0	82	42,1
	1	52	27,2
	2	50	25,6
	3	10	5,1
BMI	Mittelwert	26,4	
	Median	26	
	Standardabweichung	4	
	Range	15 - 43	
Nikotin	Nichtraucher	105	53,6
	Raucher	48	24,5
	Ex-Raucher	43	21,9
Blasenkarzinom	ja	119	51,7
	nein	111	48,3
	metachron	104	89,7
	synchron	12	10,3
Einzelniere	ja	27	10,9
	nein	220	88,7

Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Patienteneigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Makrohämaturie	ja	131	60,4
	nein	86	39,6
Flankenschmerzen	ja	42	19,7
	nein	171	80,3
Harnstau	ja	65	31,2
	nein	143	68,8
Gewichtsverlust	ja	31	15,5
	nein	169	84,5
Bellmunt Risikofaktoren	0	103	43,5
	1	110	46,4
	2	21	8,9
	3	3	1,3
Dialysepflichtigkeit	ja	29	11,8
	nein	217	88,2

Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Primärtumor

Die Tumorlokalisation war in der Mehrheit mit 60,8 % (n=149) in der Niere vorhanden, der Harnleiter war zu 21,2 % (n=52) betroffen. In 18 % (n=44) der Fälle war der Tumor in Niere und Harnleiter lokalisiert.

Zu 51,4 % (n=125) war der rechte obere Harntrakt betroffen, zu 46,9 % (n=114) war der Tumor im linken oberen Harntrakt lokalisiert und nur zu 1,6 % (n=4) lag eine bilaterale Lokalisation vor.

Histologie der Tumorbiopsie

Bei den Patienten, bei der die Histologie der Biopsie vorlagen, war mit 45,5 % (n=65) ein low_grade Tumor vorhanden (G1 und G2) und zu 54,5 % (n=78) lag ein high_grade Tumor vor.

Die Tumorausbreitung in der Biopsie lag zu 20 % (n=34) bei T1 und T2 und blieb somit auf die Niere begrenzt, ein organüberschreitender Tumor (T3 und T4) war zu 0,6 % (n=1) vertreten. In der Mehrheit war das Stadium Ta (44,7 %, n=76), das heißt ein nicht-invasives papilläres Karzinom, zu beobachten und zu 7,1 % (n=12) konnte der Tumor in der Biopsie nicht beurteilt werden (Tx).

Ein begleitendes Carcinoma in situ trat in 22,7 % der Fälle (n=30) auf.

Der Tumordurchmesser wurde in Millimeter (mm) erfasst. Der mediane Tumordurchmesser lag bei 34 mm+/-23,3 (Stdabw), (4 – 150).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Tumorlokalisation	Niere	149	60,8
	Harnleiter	52	21,2
	Niere und Harnleiter	44	18
Tumorseite	Rechts	125	51,4
	Links	114	46,9
	Bilateral	4	1,6
Tumorgrading URS	low_grade	65	45,5
	high_grade	78	54,5
T-Stadium URS	Ta	76	44,7
	T1-2	34	20
	T3-4	1	0,6
	Tx	12	7,1
Begleitendes Cis URS	ja	30	22,7
	nein	102	77,3
Tumordurchmesser [mm]	Mittelwert	38,4	
	Median	34	
	Standardabweichung	23,3	
	Range	4 - 150	

Tabelle 6: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Tumoreigenschaften

Therapie und laborchemische Eigenschaften

Von den n=231 Patienten wurden 77,4 % (n=192) nephroureterektomiert, 10,5 % (n=26) erhielten einen CyberKnife, 2,8 % (n=7) wurden gelasert und 2,4 % (n=6) erhielten nur eine Biopsie.

5,2 % der Patienten (n=13) wurden gelasert und sie erhielten sekundär eine CyberKnife Therapie. 1,2 % der Patienten (n=3) wurden nephroureterektomiert und erhielten sekundär einen CyberKnife der Gegenseite. Nur n=1 Patient (0,4 %) wurde erst nephroureterektomiert und dann sekundär gelasert.

Bei n=80 (44,9 %) der Nephroureterektomien wurde eine simultane Lymphadenektomie vorgenommen.

Der initiale mediane Kreatininwert lag bei 1,3 mg/dl \pm 0,6 (Stdabw), (0,1 – 5,4).

Der zuletzt erfasste mediane Kreatininwert war bei 1,5 mg/dl \pm 1,4 (Stdabw), (0,5 – 13,4).

Der initiale mediane Hämoglobinwert zeigte sich bei 13,2 g/dl \pm 2,1 (Stdabw), (6,5 – 17,4).

Das initiale mediane C-reaktive Protein war bei 0,6 mg/dl \pm 10 (Stdabw), (0,1 – 100).

Bei einigen Patienten kam es nach der Operation oder Intervention zu Komplikationen, welche die Überwachung der Patienten auf der Intensivstation erforderte. Nennenswert sind hier vor allem eine postoperative Kreislaufinsuffizienz zu 51,2 % (n=22), postoperatives Nierenversagen zu 9,3 % (n=4) und gleichermaßen mit 7 % (n=3) Wundheilungsstörungen und Exitus letalis. Jeweils zu 4,7 % (n=2) kam es zum septischen Schock, einer Blasentamponade oder zum postoperativen Delir. Zu 11,5 % (n=5) traten andere Komplikationen als die oben Genannten auf.

Grad	Clavien Dindo	Komplikationen	Patienten [n]	Prozente [%]
1	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie		0	0
2	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inkl. parenterale Ernährung und Bluttransfusion	p.o. Kreislaufinsuffizienz p.o. Wundheilungsstörungen p.o. Delir Thrombose	29	67,5
3	Postoperative Komplikationen, welche chirurgische, endoskopische, radiologische Interventionen erfordern	Peritonitis	1	2,3
3a	Reintervention ohne Vollnarkose	Blasentamponade	2	4,7
3b	Reintervention mit Vollnarkose	Darmischämie	1	2,3
4	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen	Hämorrhagischer Schock	1	2,3
4a	Dysfunktion eines Organes	p.o. Nierenversagen	4	9,3
4b	Dysfunktion multipler Organe	Septischer Schock	2	4,7
5	Tod des Patienten	Exitus letalis	3	7

Tabelle 7: Komplikationen nach Clavien Dindo nach [65]

Systemtherapie

Insgesamt bekamen n=50 Patienten (20,7 %) eine Systemtherapie. Als Firstline-Therapie wurde am häufigsten Cisplatin mit Gemcitabin (41,5 %, n=17) verwendet. Carboplatin mit Gemcitabin kam zu 39 % (n=16) zum Einsatz und eine Monotherapie mit Gemcitabin zu 9,8 % (n=4).

Eine Secondline-Therapie bekamen 23 Patienten (9,3 %). Am häufigsten fand hier Vinflunin (47,8 %, n=11) und Pembrolizumab (30,4 %, n=7) Anwendung.

Bestrahlung

Eine Bestrahlung der Metastasen im Verlauf erhielten n=21 Patienten (8,8 %).

Die Radiotherapie kam am häufigsten bei ossären Metastasen (57,1 %, n=12) zum Einsatz.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Therapieansatz	NUX	192	77,4
	Laser	7	2,8
	CyberKnife	26	10,5
	NUX und CK	3	1,2
	Laser und CK	13	5,2
	NUX und Laser	1	0,4
	Keine Therapie	6	2,4

Tabelle 8: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Therapie und laborchemische Eigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Lymphadenektomie	ja	80	44,9
	nein	98	55,1
Initialer Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,4	
	Median	1,3	
	Standardabweichung	0,55	
	Range	0,1 - 5,4	
Letzter Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,9	
	Median	1,5	
	Standardabweichung	1,43	
	Range	0,5 - 13,4	
Hämoglobin initial [g/dl]	Mittelwert	13	
	Median	13,2	
	Standardabweichung	2,1	
	Range	6,5 - 17,4	
CRP initial [mg/dl]	Mittelwert	2,8	
	Median	0,6	
	Standardabweichung	10	
	Range	0,1 - 100	
Clavien Dindo	P.o. Kreislaufinsuffizienz	22	51,2
	P.o. Nierenversagen	4	9,3
	Wundheilungsstörungen	3	7
	Exitus	3	7
	P.o. Delir	2	4,7
	Septischer Schock	2	4,7
	Blasentamponade	2	4,7
	Andere	5	11,5
Systemtherapie	ja	50	20,7
	nein	192	79,3
Firstline	Cisplatin und Gemcitabin	17	41,5
	Carboplatin und Gemcitabin	16	39
	Gemcitabin Monotherapie	4	9,8
	Andere	4	9,6
Secondline	Pembrolizumab	7	30,4
	Vinflunin	11	47,8
	Nivolumab	3	13
	Atezolizumab	2	8,7

Tabelle 9: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Bestrahlung	ja	21	8,8
	nein	218	91,2
	Knochen	12	57,1
	Lymphknoten	3	14,3
	Leber	2	9,5
	Andere	4	19,2

Tabelle 10: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)

Progression

Bei n=128 Patienten (53,6 %) kam es während dem Beobachtungszeitraum zu einer Progression. Erfasst wurde jeweils die erstaufgetretene Progression.

N=41 Patienten (32 %) erlitten einen Progress in der Harnblase während n=15 Patienten (11,7 %) ein Lokalrezidiv bekamen und bei n=16 Patienten (12,5 %) das Nierenbecken betroffen war.

Zu 9,4 % (n=12) erfolgte der Progress in die Lunge, zu 7 % (n=9) lymphatisch und zu 6,3 % (n=8) in Leber und 5,5 % (n=7) ossär.

Zu 15,9 % (n=20) erfolgte der Progress an einer anderen Stelle als an oben Genannten.

Follow up (FU)

Die mediane FU-Zeit, beginnend vom Zeitpunkt der Intervention bis zum letzten erfassten Zeitpunkt (Tod, Progress oder Nachsorge), betrug im Gesamtkollektiv 34,5 Monate+/-42,3 (Stdabw), (0 – 174).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Progression	ja	128	53,6
	nein	111	46,4
Lokalisation Progress	Harnblase	41	32
	Nierenbecken	16	12,5
	Lokalrezidiv	15	11,7
	Lunge	12	9,4
	Lymphknoten	9	7
	Leber	8	6,3
	Knochen	7	5,5
	Andere	20	15,9
FU-Zeit [Monate]	Mittelwert	46,5	
	Median	34,5	
	Standardabweichung	42,3	
	Range	0 - 174	

Tabelle 11: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Progression und Follow Up

3.1.2. Patienten mit Nephroureterektomie

Patienten

Die größte Gruppe des Gesamtkollektivs wurde von den Patienten gebildet, die eine Nephroureterektomie erhielten.

Die Patienten hatten ein medianes Alter von 71,1 Jahren. Der jüngste Patient war 43,7 Jahre alt und der Älteste 91,8 Jahre (Stdabw 10,3).

N=129 Männer (66,2 %) und n=66 Frauen (33,8 %) erhielten eine NUX.

N=0 Patienten (0 %) wiesen eine Einzelniere auf.

Der ECOG Performance Status war in der Mehrheit ECOG 0 (40,4 %, n=72), gefolgt von ECOG 1 mit 28,1 % (n=50). ECOG 2 war mit 25,8 % (n=46) vertreten und ECOG 3 machte 5,6 % (n=10) aus.

Der mediane Body Mass Index betrug 26+/-4,1 (Stdabw), (15 – 43).

Von den nephroureterektomierten Patienten waren n=101 (56,4 %) Nichtraucher, n=43 (24 %) Raucher und n=35 (19,6 %) hatten ehemals geraucht.

Ein zusätzliches Blasenkarzinom lag bei n=93 (47,4 %) Patienten vor, größtenteils metachron mit 87,9 % (n=80).

Die meisten Patienten litten unter Lokalsymptomen. Am häufigsten lag eine Makrohämaturie mit 61,1 % (n=118) vor und/oder ipsilaterale Flankenschmerzen (19 %, n=36).

Sonographisch ließ sich zu 31,6 % (n=60) ein Harnstau feststellen.

Die Patienten besaßen meist einen Bellmunt Risikofaktor (49,2 %, n=96). 40 % (n=78) der Patienten besaßen keinen Bellmunt Risikofaktor. Nur n=1 (0,5 %) Patient hatte drei Risikofaktoren aufzuweisen.

Im Laufe der Behandlung trat bei n=19 Patienten (9,8 %) eine Dialysepflichtigkeit auf.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Gesamtzahl		195	
Alter	Mittelwert	70,2	
	Median	71,1	
	Standardabweichung	10,3	
	Range	43,7 - 91,8	
Geschlecht	männlich	129	66,2
	weiblich	66	33,8
ECOG	0	72	40,4
	1	50	28,1
	2	46	25,8
	3	10	5,6
BMI	Mittelwert	26,3	
	Median	26	
	Standardabweichung	4,1	
	Range	15 - 43	
Nikotin	Nichtraucher	101	56,4
	Raucher	43	24
	Ex-Raucher	35	19,6
Blasenkarzinom	ja	93	47,7
	nein	102	52,3
	metachron	80	87,9
	synchron	11	12,1
Einzelniere	ja	0	0
	nein	196	100
Makrohämaturie	ja	118	61,1
	nein	75	38,9
Flankenschmerzen	ja	36	19
	nein	153	81

Tabelle 12: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Patienteneigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Harnstau	ja	60	31,6
	nein	130	68,4
Gewichtsverlust	ja	28	15,2
	nein	156	84,8
Bellmunt Risikofaktoren	0	78	40
	1	96	49,2
	2	20	10,3
	3	1	0,5
Dialysepflichtigkeit	ja	19	9,8
	nein	175	90,2

**Tabelle 13: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Patienteneigenschaften
(Fortsetzung)**

Primärtumor

Der Tumor war am häufigsten in der Niere lokalisiert (58,2 %, n=113), gefolgt von der Tumorlokalisation im Ureter (23,7 %, n=46). Zu 18 % (n=35) waren Niere und Ureter betroffen. Ob der Tumor auf der rechten oder linken Seite aufgetreten ist, war annähernd gleich (Rechts 49,2 %, n=94; Links 49,7 %, n=95). Nur in 1 % (n=2) kam es zu einem bilateralen Befall.

Die mediane Tumorgroße lag bei 35 mm+/-23,5 (Stdabw), (4 – 150).

Eine durchgeführte Spülzytologie zeigte sich in n=42 Fällen (46,2 %) positiv. Die Untersuchung mit FISH war in n=6 Fällen (28,6 %) positiv.

Eine Blasenmanschette wurde zu 57,9 % (n=103) entnommen.

Ein organüberschreitendes Tumorstadium mit pT3 und pT4 war überwiegend vorhanden (51,8 %, n=101), während der Tumor zu 22,6 % (n=44) mit pT1 und pT2 in der Niere begrenzt blieb. Ein papillärer Tumor von pTa lag zu 20,5 % (n=40) vor. In 3,6 % (n=7) der Fälle konnte ein tumorfreies Resektat nachgewiesen werden. Ein begleitendes Carcinoma in situ lag zu 14 % (n=26) vor.

Die Patienten hatten fast doppelt so häufig einen high_grade Tumor (G3 64,1 %, n=118), während ein low_grade Tumor (G1 und G2) nur zu 35,8 % (n=66) vorhanden war.

Bei 44,9 % (n= 80) der Nephroureterektomien wurde eine simultane Lymphadenektomie vorgenommen. Bei den Patienten, die eine Lymphadenektomie erhielten, waren zu 26,4 % (n=47) die Lymphknoten nicht befallen (N0). Ein Lymphknotenbefall zeigte sich zu 18,5 % (n=33). Zu 55,1 %

(n=98) konnten die Lymphknoten nicht beurteilt werden und wurden als Nx eingestuft.

Eine initiale Metastasierung lag meist nicht vor (M0, 54,3 %, n=82). Nur in 17 Fällen (11,3 %) war eine M1 Situation vorhanden. In den meisten Fällen konnte die Metastasierung nicht beurteilt werden (Mx, 34,4 %, n=52).

Der Tumor konnte durch die Operateure zu 88,3 % (n=136) komplett reseziert werden und somit eine R0 Situation geschaffen werden. Nur in 16 Fällen (10,4 %) blieben mikroskopische (R1, 7,8 %) oder makroskopische (R2, 2,6 %) Tumorreste zurück. Nur n=2 konnte der Residualtumor nicht beurteilt werden (1,3 %) und wurde als Rx eingestuft.

Eine Veneninvasion lag meist nicht vor (82,1 %, n=110). Zu 17,2 % (n=23) war eine mikroskopische Invasion vorhanden und nur zu 0,7 % (n=1) eine Makroskopische.

Eine Invasion der Lymphgefäße war zu 28,8 % (n=38) zu erfassen und eine perineurale Invasion nur zu 13,5 % (n=12).

Vergleicht man die Histologie in Bezug auf das Tumorigrading zwischen der ureteronoskopischen Biopsie und dem nephroureteroskopischen Operationspräparat, so hatte man zu 65,4 % (n=68) identische Ergebnisse.

Je größer der Tumordurchmesser war und umso ein höheres Grading er aufwies, desto eher wurden die Patienten mit einer NUX behandelt (vgl. Tabelle 58).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Tumorlokalisation	Niere	113	58,2
	Harnleiter	46	23,7
	Niere und Harnleiter	35	18
Tumorseite	Rechts	94	49,2
	Links	95	49,7
	Bilateral	2	1
Tumorigrading NUX	low_grade	66	35,8
	high_grade	118	64,1
T-Stadium NUX	Ta	40	20,5
	T1-2	44	22,6
	T3-4	101	51,8
	Tumorfrees Resektat	7	3,6

Tabelle 14: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Tumoreigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Begleitendes Cis NUX	ja	26	14
	nein	160	81,6
Tumordurchmesser [mm]	Mittelwert	39,7	
	Median	35	
	Standardabweichung	23,5	
	Range	4 - 150	

Tabelle 15: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Tumoreigenschaften (Fortsetzung)

Therapie und laborchemische Eigenschaften

Der initiale mediane Kreatininwert lag bei 1,3 mg/dl \pm 0,5 (Stdabw), (0,1 – 5,4). Der zuletzt erfasste mediane Kreatininwert war bei 1,5 mg/dl \pm 1 (Stdabw), (0,5 – 7,9).

Der initiale mediane Hämoglobinwert zeigte sich bei 13,1 mg/dl \pm 2,1 (Stdabw), (6,5 – 17,4).

Das initiale mediane C-reaktive Protein war bei 0,6 mg/dl \pm 7,7 (Stdabw), (0,1 – 90).

Die häufigsten postoperativen Komplikationen nach einer Nephroureterektomie waren eine Kreislaufinsuffizienz mit 51,2 % (n=22).

Systemtherapie

Eine zusätzliche Systemtherapie erhielten die Patienten zu 20,5 % (n=40). Als Firstline-Therapie kam am häufigsten Carboplatin mit Gemcitabin zum Einsatz (46,9 %, n=15), gefolgt von Cisplatin mit Gemcitabin zu 34,4 % (n=11).

Eine Secondline-Therapie bestand meist aus Vinflunin (53,3 %, n=8) und Pembrolizumab (33,3 %, n=5).

Bestrahlung

Eine zusätzliche Radiotherapie der Metastasen erhielten 8,2 % der Patienten (n=16). Die Radiotherapie erfolgte meist aufgrund von ossären Metastasen (43,8 %, n=7).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Therapieansatz	NUX	192	98
	NUX und CyberKnife	3	1,5
	NUX und Laser	1	0,5
Spülzytologie	positiv	42	46,2
	negativ	49	53,8
FISH	positiv	6	28,6
	negativ	15	71,4
Blasenmanschette	ja	103	57,9
	nein	75	42,1
Lymphadenektomie	ja	80	44,9
	nein	98	55,1
Lymphknoten	N0	47	26,4
	N1	6	3,4
	N2	25	14
	N3	2	1,1
	Nx	98	55,1
Metastasen	M0	82	54,3
	M1	17	11,3
	Mx	52	34,4
Residualtumor	R0	136	88,3
	R1	12	7,8
	R2	4	2,6
	Rx	2	1,3
Veneninvasion	nein	110	82,1
	V1 - mikroskopisch	23	17,2
	V2 - makroskopisch	1	0,7
Lymphgefäßinvasion	ja	38	28,8
	nein	94	71,2
Perineurale Invasion	ja	12	13,5
	nein	77	86,5
Vergleich G URS/NUX	identisch	68	65,4
	different	36	34,6
Vergleich T URS/NUX	identisch	25	18,4
	different	111	81,6
Initialer Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,3	
	Median	1,3	
	Standardabweichung	0,5	
	Range	0,1 - 5,4	
Letzter Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,7	
	Median	1,5	
	Standardabweichung	1	
	Range	0,5 - 7,9	

Tabelle 16: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Therapie und laborchemische Eigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Hämoglobin initial [g/dl]	Mittelwert	12,9	
	Median	13,1	
	Standardabweichung	2,1	
	Range	6,5 - 17,4	
CRP initial [mg/dl]	Mittelwert	2,5	
	Median	0,6	
	Standardabweichung	7,7	
	Range	0,1 - 90	
Clavien Dindo	P.o. Kreislaufinsuffizienz	22	51,2
	P.o. Nierenversagen	4	9,3
	Wundheilungsstörungen	3	7
	Exitus	3	7
	P.o. Delir	2	4,7
	Septischer Schock	2	4,7
	Blasentamponade	2	4,7
	Andere	5	11,5
Systemtherapie	ja	40	20,5
	nein	155	79,5
Firstline	Carboplatin und Gemcitabin	15	46,9
	Cisplatin und Gemcitabin	11	34,4
	Gemcitabin Monotherapie	3	9,4
	Andere	3	9,3
Secondline	Pembrolizumab	5	33,3
	Vinflunin	8	53,3
	Nivolumab	1	6,7
	Atezolizumab	1	6,7
Bestrahlung	ja	16	8,2
	nein	179	91,8
	Knochen	7	43,8
	Lymphknoten	3	18,8
	Leber	2	12,5
	Andere	4	25,2

Tabelle 17: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)

Progression

Die nephroureterektomierten Patienten bekamen zu 49,7 % (n=94) einen Progress. Die häufigste Lokalisation war die Harnblase (42,6 %, n=40), gefolgt von einem Progress mit jeweils 9,6 % (n=9) in Lunge, Lymphknoten und lokal.

Follow Up (FU)

Der Median der FU-Zeit betrug bei den nephroureterektomierten Patienten 39 Monate \pm 44,5 (Stdabw), (0 – 174).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Progression	ja	94	49,7
	nein	95	50,3
Lokalisation Progress	Harnblase	40	42,6
	Nierenbecken	1	1,1
	Lokalrezidiv	9	9,6
	Lunge	9	9,6
	Lymphknoten	9	9,6
	Leber	6	6,4
	Knochen	5	5,3
	Andere	15	16,1
FU-Zeit [Monate]	Mittelwert	50,8	
	Median	39	
	Standardabweichung	44,5	
	Range	0 - 174	

Tabelle 18: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Progression und Follow Up

3.1.3. Patienten mit Lasertherapie

Patienten

Die Patienten, die eine Lasertherapie erhielten, hatten ein medianes Alter von 69,8 Jahren. Der jüngste Patient war 46,4 Jahre alt und der Älteste 88,7 Jahre (Stdabw 12,7).

N=15 Männer (83,3 %) und n=3 Frauen (16,7 %) erhielten eine Lasertherapie. N=13 Patienten (61,9 %) wiesen eine Einzelniere auf, meist bei Zustand nach Nephroureterektomie kontralateral.

Der ECOG Performance Status war in der Mehrheit ECOG 0 (80 %, n=8), gefolgt von ECOG 1 mit 20 % (n=2).

Der mediane Body Mass Index betrug 27+/-1,8 (Stdabw), (25 – 31).

Von den Patienten waren n=3 (30 %) Nichtraucher, n=5 (50 %) Raucher und n=2 (20 %) hatten ehemals geraucht.

Ein zusätzliches Blasenkarzinom lag bei n=14 (77,8 %) Patienten vor, zu 100 % (n=14) metachron.

Die meisten Patienten litten unter Lokalsymptomen. Am häufigsten lag eine Makrohämaturie mit 53,8 % (n=7) vor. Ipsilaterale Flankenschmerzen waren selten vorhanden (9,1 %, n=1).

Sonographisch ließ sich zu 45,5 % (n=5) ein Harnstau feststellen.

Die Patienten besaßen meist keinen Bellmunt Risikofaktor (72,2 %, n=13).

27,8 % (n=5) der Patienten hatten einen Bellmunt Risikofaktor.

Im Laufe der Behandlung trat bei 4 Patienten (19 %) eine Dialysepflichtigkeit auf.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Gesamtzahl		18	
Alter	Mittelwert	66,5	
	Median	69,7	
	Standardabweichung	12,7	
	Range	46,4 - 88,7	
Geschlecht	männlich	15	83,3
	weiblich	3	16,7

Tabelle 19: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Patienteneigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
ECOG	0	8	80
	1	2	20
	2	0	0
	3	0	0
BMI	Mittelwert	27,1	
	Median	27	
	Standardabweichung	1,8	
	Range	25 - 31	
Nikotin	Nichtraucher	3	30
	Raucher	5	50
	Ex-Raucher	2	20
Blasenkarzinom	ja	14	77,8
	nein	4	22,2
	metachron	14	100
	synchron	0	0
Einzelniere	ja	13	61,9
	nein	8	38,1
Makrohämaturie	ja	7	53,8
	nein	6	46,2
Flankenschmerzen	ja	1	9,1
	nein	10	90,9
Harnstau	ja	5	45,5
	nein	6	54,5
Gewichtsverlust	ja	1	11,1
	nein	8	88,9
Bellmunt Risikofaktoren	0	13	72,2
	1	5	27,8
	2	0	0
	3	0	0
Dialysepflichtigkeit	ja	4	19
	nein	17	81

Tabelle 20: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Primärtumor

Die Tumorlokalisation war in der Mehrheit mit 70 % (n=14) in der Niere vorhanden. Der Harnleiter war zu 10 % (n=2) betroffen. In 20 % (n=4) der Fälle war der Tumor in Niere und Harnleiter lokalisiert.

Zu 71,4 % (n=15) war der rechte obere Harntrakt betroffen, zu 28,6 % (n=6) war der Tumor im linken oberen Harntrakt lokalisiert und nur zu 1,6 % (n=4) war eine bilaterale Lokalisation zu verzeichnen.

Bei den Patienten, bei welchen die Histologie der Biopsie vorlag, war mit 81,3 % (n=13) ein low_grade Tumor vorhanden (G1 und G2) und bei 18,8 % (n=3) lag ein high_grade Tumor vor.

Die Tumorausbreitung in der Biopsie ergab nur bei einem Patienten (5,9 %) ein T1-Stadium. Meist lag das Stadium Ta (70,6 %, n=12) vor. Jeweils n=2 (11,8 %) konnte die Biopsie nicht beurteilt werden oder es lag eine tumorfreie Biopsie vor. Ein begleitendes Carcinoma in situ trat nur zu 8,3 % (n=1) auf.

Der mediane Tumordurchmesser lag bei 16,5 mm+/-12,4 (Stdabw), (5 – 40).

Die Lasertherapie wurde vor allem bei Tumoren mit G1 und G2 (low_grade) angewandt (vgl. Tabelle 61).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Tumorlokalisation	Niere	14	70
	Harnleiter	2	10
	Niere und Harnleiter	4	20
Tumorseite	Rechts	15	71,4
	Links	6	28,6
	Bilateral	4	1,6
Tumorgrading URS	low_grade	13	81,3
	high_grade	3	18,8
T-Stadium URS	Ta	12	70,6
	T1-2	1	5,9
	T3-4	0	0
	Tx	2	11,8
	Tumorfreie Biopsie	2	11,8
Begleitendes Cis URS	ja	1	8,3
	nein	11	91,7
Tumordurchmesser [mm]	Mittelwert	19	
	Median	16,5	
	Standardabweichung	12,4	
	Range	5 - 40	

Tabelle 21: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Tumoreigenschaften

Therapie und laborchemische Eigenschaften

Der initiale mediane Kreatininwert lag bei 1,3 mg/dl \pm 0,8 (Stdabw), (1 – 3,5).

Der zuletzt erfasste mediane Kreatininwert war bei 1,9 mg/dl \pm 1,8 (Stdabw), (0,8 – 7,1). Der initiale mediane Hämoglobinwert zeigte sich bei 13,8 mg/dl \pm 1,5 (Stdabw), (10,6 – 15,5). Das initiale mediane C-reaktive Protein lag bei 0,6 mg/dl \pm 3,9 (Stdabw), (0,1 – 14,3).

In dieser Patientengruppe traten keine postoperativen Komplikationen auf.

Systemtherapie

N=1 Patient erhielt eine zusätzliche Systemtherapie (Cisplatin und Gemcitabin).

Eine Secondline-Therapie bekam ebenfalls nur n=1 Patient (Nivolumab).

Bestrahlung

Eine zusätzliche Radiotherapie der Metastasen erhielt auch nur n=1 Patient (ossäre Radiatio).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Therapieansatz	Laser	7	33,3
	Laser und CK	13	61,9
	NUX und Laser	1	4,8
Initialer Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,6	
	Median	1,3	
	Standardabweichung	0,8	
	Range	1 - 3,5	
Letzter Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	2,6	
	Median	1,9	
	Standardabweichung	1,8	
	Range	0,8 - 7,1	

Tabelle 22: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Therapie und laborchemische Eigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Hämoglobin initial [g/dl]	Mittelwert	13,6	
	Median	13,8	
	Standardabweichung	1,5	
	Range	10,6 - 15,5	
CRP initial [mg/dl]	Mittelwert	2,1	
	Median	0,6	
	Standardabweichung	3,9	
	Range	0,1 - 14,3	
Clavien Dindo		0	0
Systemtherapie	ja	1	5,3
	nein	18	94,7
Firstline	Cisplatin und Gemcitabin	1	100
Secondline	Nivolumab	1	100
Bestrahlung	ja	1	5,3
	nein	18	94,7
	Knochen	1	100

Tabelle 23: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)

Progression

Die Patienten, welche eine Lasertherapie erhielten, bekamen zu 76,2 % (n=16) einen Progress. Der Progress erfolgte am häufigsten in das Nierenbecken (43,8 %, n=7) und lokal (37,5 %, n=6).

Follow up (FU)

Die mediane FU-Zeit betrug bei den laserbehandelten Patienten 37 Monate+/- 37,1 (Stdabw), (5 – 125).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Progression	ja	16	76,2
	nein	5	23,8
Lokalisation Progress	Harnblase	0	0
	Nierenbecken	7	43,8
	Lokalrezidiv	6	37,5
	Lunge	0	0
	Lymphknoten	9	7
	Leber	1	6,3
	Knochen	1	6,3
	Distaler Ureter	1	6,3
FU-Zeit [Monate]	Mittelwert	45,2	
	Median	37	
	Standardabweichung	37,1	
	Range	5 - 125	

Tabelle 24: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Progression und Follow Up

3.1.4. Patienten mit CyberKnife

Patienten

Die Patienten, die als Therapie eine CyberKnife Behandlung erhielten, hatten ein medianes Alter von 68,4 Jahren. Der jüngste Patient war 47,4 Jahre alt und der Älteste 91,8 Jahre (Stdabw 12,5).

N=23 Männer (85,2 %) und n=4 Frauen (14,8 %) erhielten einen CyberKnife. N=24 Patienten (57,1 %) wiesen eine Einzelniere auf.

Der ECOG Performance Status war in der Mehrheit ECOG 0 (71,4 %, n=10), gefolgt von ECOG 1 und 2 mit jeweils 14,3 % (n=2).

Der mediane Body Mass Index betrug 28+/-3,2 (Stdabw), (21 – 33).

Von den Patienten waren n=3 (20 %) Nichtraucher, n=5 (33,3 %) Raucher und n=7 (46,7 %) hatten ehemals geraucht.

Ein zusätzliches Blasenkarzinom lag bei n=21 (77,8 %) Patienten vor, zu 95 % (n=19) metachron.

An klinischen Symptomen war am häufigsten eine Makrohämaturie mit 55,6 % (n=10) vorhanden. Ipsilaterale Flankenschmerzen kamen nur selten vor (17,6 %, n=3).

Sonographisch ließ sich zu 25 % (n=3) ein Harnstau feststellen.

Die Patienten besaßen meist keinen Bellmunt Risikofaktor (59,4 %, n=19).

40,6 % (n=13) der Patienten wiesen einen Bellmunt Risikofaktor auf.

Im Laufe der Behandlung trat bei n=8 Patienten (19 %) eine Dialysepflichtigkeit auf.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Gesamtzahl		27	
Alter	Mittelwert	69,2	
	Median	68,4	
	Standardabweichung	12,5	
	Range	47,7 - 91,8	
Geschlecht	männlich	23	85,2
	weiblich	4	14,8

Tabelle 25: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Patienteneigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
ECOG	0	10	71,4
	1	2	14,3
	2	2	14,3
	3	0	0
BMI	Mittelwert	27,7	
	Median	28	
	Standardabweichung	3,2	
	Range	21 - 33	
Nikotin	Nichtraucher	3	20
	Raucher	5	33,3
	Ex-Raucher	7	46,7
Blasenkarzinom	ja	21	77,8
	nein	6	22,2
	metachron	19	95
	synchron	1	5
Einzelniere	ja	24	57,1
	nein	17	40,5
Makrohämaturie	ja	10	55,6
	nein	8	44,4
Flankenschmerzen	ja	3	17,6
	nein	14	82,4
Harnstau	ja	3	25
	nein	9	75
Gewichtsverlust	ja	1	8,3
	nein	11	91,7
Bellmunt Risikofaktoren	0	19	59,4
	1	13	40,6
	2	0	0
	3	0	0
Dialysepflichtigkeit	ja	8	19
	nein	34	81

Tabelle 26: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Primärtumor

Die Tumorlokalisation war in der Mehrheit mit 78 % (n=32) in der Niere vorhanden. Der Harnleiter war zu 9,8 % (n=4) betroffen. In 12,2 % (n=5) der Fälle war der Tumor in Niere und Harnleiter lokalisiert.

Zu 50 % (n=21) war der rechte obere Harntrakt betroffen, zu 45,2 % (n=19) war der Tumor im linken oberen Harntrakt lokalisiert und nur zu 4,8 % (n=2) war eine bilaterale Lokalisation zu verzeichnen.

Bei den Patienten, bei der die Histologie der Biopsie vorlagen war mit 61,6 % (n=16) ein low_grade Tumor vorhanden (G1 und G2) und bei 38,5 % (n=10) lag ein high_grade Tumor vor.

Biopisch war am häufigsten ein papillärer Tumor von Ta (51,7 %, n=15) zu verzeichnen.

Die T-Stadien T1 und T2 waren zu 24,1 % (n=7) vertreten, während ein organüberschreitendes Tumorstadium mit T3 und T4 zu 3,4 % (n=1) vorhanden war.

In 6,9 % (n=2) blieb die Biopsie tumorfrei. Ein begleitendes Carcinoma in situ lag zu 20,8 % (n=5) vor.

Der mediane Tumordurchmesser war bei 22,5 mm+/- 16,2 (Stdabw), (7 – 75).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Tumorlokalisation	Niere	32	78
	Harnleiter	4	9,8
	Niere und Harnleiter	5	12,2
Tumorseite	Rechts	21	50
	Links	19	45,2
	Bilateral	2	4,8
Tumorgrading URS	low_grade	16	61,6
	high_grade	10	38,5
T-Stadium URS	Ta	15	51,7
	T1-2	7	24,1
	T3-4	1	3,4
	Tx	2	6,9
	Tumorfrie Biopsie	2	6,9
Begleitendes Cis URS	ja	5	20,8
	nein	19	79,2
Tumordurchmesser [mm]	Mittelwert	27,1	
	Median	22,5	
	Standardabweichung	16,2	
	Range	7 - 75	

Tabelle 27: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Tumoreigenschaften

Therapie und laborchemische Eigenschaften

Der initiale mediane Kreatininwert lag bei 1,4 mg/dl+/-0,9 (Stdabw), (1 – 3,7).

Der zuletzt erfasste mediane Kreatininwert war bei 1,8 mg/dl \pm 2,5 (Stdabw), (0,9 – 13,4).

Der initiale mediane Hämoglobinwert betrug 13,5 mg/dl \pm 1,9 (Stdabw), (10,3 – 17,2).

Das initiale mediane C-reaktive Protein lag bei 0,5 mg/dl \pm 3 (Stdabw), (0,1 – 14,3).

In dieser Patientengruppe traten keine postoperativen Komplikationen auf.

Bei den Patienten, welche einen CyberKnife erhielten, wurde auch die lokale Tumorkontrolle betrachtet. Zu 94,9 % (n=37) konnte eine erfolgreiche Behandlung durch das CyberKnife erzielt werden. Lediglich bei n=2 Patienten (5,1 %) wurde keine Tumorfreiheit durch die Behandlung erreicht. Bei n=2 Patienten konnte die lokale Tumorkontrolle nicht erhoben werden.

Die mediane Strahlendosis betrug 25 Gy \pm 3,1 (Stdabw), (13 – 25). Das bestrahlte Volumen hatte ein medianes Maß von 40 cm³ \pm 27,5 (Stdabw), (12,7 – 139).

Die Patienten, welche eine Einzelniere zum Interventionszeitpunkt aufwiesen, erhielten am ehesten einen CyberKnife (vgl. Tabelle 64).

Systemtherapie

N=7 Patienten (18,9 %) erhielten eine zusätzliche Systemtherapie, davon am meisten Cisplatin und Gemcitabin (66,7 %, n=4). Eine Secondline-Therapie bekamen n=6 Patienten, am häufigsten Vinflunin (50 %, n=3).

Bestrahlung

Eine zusätzliche Radiotherapie der Metastasen erhielten nur n=3 Patienten (8,6 %), am häufigsten ossär (100 %, n=3).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Therapieansatz	CyberKnife	26	61,9
	Laser und CyberKnife	13	31
	NUX und CyberKnife	3	7,1
Strahlendosis [Gy]	Mittelwert	23	
	Median	25	
	Standardabweichung	3,1	
	Range	13 - 25	
Bestrahltes Volumen [cm ³]	Mittelwert	47,6	
	Median	40	
	Standardabweichung	27,5	
	Range	12,7 - 139	
Lokale Tumorkontrolle	positiv	37	94,9
	negativ	2	5,1
Initialer Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,8	
	Median	1,4	
	Standardabweichung	0,9	
	Range	1 - 3,7	
Letzter Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	3,1	
	Median	1,8	
	Standardabweichung	2,5	
	Range	0,9 - 13,4	
Hämoglobin initial [g/dl]	Mittelwert	13,4	
	Median	13,5	
	Standardabweichung	1,9	
	Range	10,3 - 17,2	
CRP initial [mg/dl]	Mittelwert	1,4	
	Median	0,5	
	Standardabweichung	3	
	Range	0,1 - 14,3	
Clavien Dindo		0	0
Systemtherapie	ja	7	18,9
	nein	30	81,1
Firstline	Cisplatin und Gemcitabin	4	66,7
	Cisplatin und Etoposid	1	16,7
	Gemcitabin Monotherapie	1	16,7
Secondline	Vinflunin	3	50
	Nivolumab	2	33,3
	Atezolizumab	1	16,7
Bestrahlung	ja	3	8,6
	nein	32	91,4
	Knochen	3	100

Tabelle 28: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Therapie und laborchemische Eigenschaften

Progression

Die Patienten mit einem CyberKnife Behandlungsansatz bekamen zu 74,1 % (n=20) einen Progress. Der Progress war am häufigsten lokal zu finden (60 %, n=12), distant nur zu 10 % (n=2). Sekundäre Tumormanifestationen zeigten sich zu 30 % (n=6).

Follow Up (FU)

Die mediane FU-Zeit betrug bei den Patienten 30,5 Monate \pm 29,4 (Stdabw), (3 – 120).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Progression	ja	20	74,1
	nein	7	25,9
Lokalisation Progress	Harnblase	2	10
	Nierenbecken	9	45
	Lokalrezidiv	5	25
	Lunge	2	10
	Distaler Ureter	1	5
	Proximaler Ureter	1	5
FU-Zeit [Monate]	Mittelwert	37,9	
	Median	30,5	
	Standardabweichung	29,4	
	Range	3 - 120	

Tabelle 29: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Progression und Follow Up

3.1.5. Patienten ohne Therapie

Patienten

N=6 Patienten erhielten gar keine Therapie, darunter waren n=5 Männer und n=1 Frau.

Das Patientenalter lag im Median bei 75,6 Jahren \pm 7,3 (Stdabw), (65,5 – 83,1). Der ECOG PS war von 0 bis 3 vertreten.

Der mediane BMI lag bei 26.

Unter den Patienten befand sich n=1 Nichtraucher und n=1 ehemaliger Raucher.

N=3 Patienten wiesen ein zusätzliches Blasenkarzinom auf, welches metachron vorlag. N=1 Patient (16,7 %) hatte nur noch eine vorhandene Niere. Von den lokalen Symptomen klagten die Patienten vor allem über Flankenschmerzen (60 %, n=3) und Gewichtsverlust (40 %, n=2).

Die Anzahl an Bellmunt Risikofaktoren war gemischt verteilt.

N=1 Patient wies eine Dialysepflichtigkeit auf.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Gesamtzahl		6	
Alter	Mittelwert	75,1	
	Median	75,6	
	Standardabweichung	7,3	
	Range	65,5 - 83,1	
Geschlecht	männlich	5	83,3
	weiblich	1	16,7
ECOG	0	1	20
	1	1	20
	2	2	40
	3	1	20
BMI	Mittelwert	26	
	Median	26	
	Standardabweichung	0	
	Range	26 - 26	
Nikotin	Nichtraucher	1	50
	Raucher	0	0
	Ex-Raucher	1	50

Tabelle 30: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Patienteneigenschaften

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Blasenkarzinom	ja	3	60
	nein	2	40
	metachron	3	100
	synchron	0	6
Einzelniere	ja	1	16,7
	nein	5	83,3
Makrohämaturie	ja	2	40
	nein	3	60
Flankenschmerzen	ja	3	60
	nein	2	40
Harnstau	ja	0	0
	nein	4	100
Gewichtsverlust	ja	2	40
	nein	3	60
Bellmunt Risikofaktoren	0	2	33,3
	1	1	16,7
	2	1	16,7
	3	2	33,3
Dialysepflichtigkeit	ja	1	16,7
	nein	5	83,3

Tabelle 31: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Primärtumor

Bei n=4 war der Tumor in der Niere lokalisiert (66,7 %), vor allem auf der rechten Seite (66,7 %). Nur bei n=2 Patienten lag das Ergebnis des Grading vor, welches in diesen Fällen high_grade war. Bei n=1 Patienten wurde histologisch ein begleitendes Carcinoma in situ festgestellt.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Tumorlokalisation	Niere	4	66,7
	Harnleiter	1	16,7
	Niere und Harnleiter	1	16,7
Tumorseite	Rechts	4	66,7
	Links	2	33,3
	Bilateral	0	0
Tumorgrading URS	low_grade	0	0
	high_grade	2	100
Begleitendes Cis URS	ja	1	100
	nein	0	0

Tabelle 32: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Tumoreigenschaften

Therapie und laborchemische Eigenschaften

Der initiale Kreatininwert lag in dieser Patientengruppe bei 1,4 mg/dl \pm 0,28 (Stdabw), (0,9 – 1,6).

Der zuletzt erfasste Kreatininwert betrug 1,35 mg/dl \pm 0,45 (Stdabw), (1 – 2,3).

Der initiale Hämoglobinwert war bei 10,7 g/dl und das initiale C-reaktive Protein bei 3,25 mg/dl.

Systemtherapie

N=2 der Patienten erhielten eine Chemotherapie (33,3 %). Behandelt wurde mit Cisplatin/Gemcitabin und Carboplatin/Gemcitabin. Eine Immuntherapie mit Pembrolizumab erhielten n=2 Patienten.

Bestrahlung

N=1 Patient erhielt aufgrund von ossären Metastasen eine Radiatio.

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Initialer Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,28	
	Median	1,4	
	Standardabweichung	0,28	
	Range	0,9 - 1,6	
Letzter Kreatininwert [mg/dl]	Mittelwert	1,45	
	Median	1,35	
	Standardabweichung	0,45	
	Range	1 - 2,3	
Hämoglobin initial [g/dl]	Mittelwert	11	
	Median	10,7	
	Standardabweichung	2,41	
	Range	8 - 13,7	
CRP initial [mg/dl]	Mittelwert	26,7	
	Median	3,25	
	Standardabweichung	48,9	
	Range	0,3 - 100	
Systemtherapie	ja	2	33,3
	nein	4	66,7
Firstline	Cisplatin und Gemcitabin	1	50
	Carboplatin und Gemcitabin	1	50
Secondline	Pembrolizumab	2	100
Bestrahlung	ja	1	20
	nein	4	80
	Knochen	1	100

Tabelle 33: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Therapie und laborchemische Eigenschaften

Progression

Von den n=6 Patienten wiesen n=3 Patienten einen Progress auf.

Follow Up

Die mediane FU-Zeit betrug 13 Monate+/-12,2 (Stdabw), (0 – 33).

Variable		Patienten [n]	Prozente [%]
Progression	ja	3	50
	nein	3	50
Lokalisation Progress	Leber	1	16,7
	Lunge	1	16,7
	Andere	1	16,7
FU-Zeit [Monate]	Mittelwert	12,5	
	Median	13	
	Standardabweichung	12,2	
	Range	0 - 33	

Tabelle 34: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Progression und Follow Up

3.2. Gesamtüberleben (Overall Survival)

Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 58,9 Monate (95 %-KI 46,2 - 71,5).

46,8 % (n= 116) der Patienten lebten nach dem Beobachtungszeitraum noch und wurden deshalb zensiert.

Die 2-JÜR betrug im Gesamtkollektiv 58,9 %. Nach 5 Jahren lebten noch 31,9 % der Patienten.

Das CSS betrug 18,0 Monate (95 %-KI 13,6 – 22,2, $p < 0,001$).

OS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

Alter

Das mediane Alter der Patienten lag bei 70,9 Jahren. Zum Vergleich des Überlebens wurde das Alter anhand des Median in zwei Gruppen eingeteilt.

Die zwei Altersgruppen zeigten einen signifikanten Unterschied im Überleben ($p = 0,001$). Die Patienten, welche jünger als 70,9 Jahre alt waren, hatten ein medianes Überleben von 83,6 Monaten (95 %-KI 64,4 – 102,8). Patienten über 70,9 Jahre hatten ein medianes Überleben von 37 Monaten (95 %-KI 28,9 – 45,2).

Geschlecht

Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,291$). Die mediane Überlebenszeit

betrug bei den Frauen 56,3 Monate (95 %-KI 24,3 - 88,2), bei den Männern 59,6 Monate (95 %-KI 44,5 - 74,8).

ECOG PS

Die Überlebenszeit im ECOG Performance Status zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Die Patienten mit einem ECOG von 1 hatten ein medianes Überleben von 87,5 Monaten (95 %-KI 37,8 – 137,1), Patienten mit einem ECOG von 0 hatten ein medianes Überleben von 82,6 (95 %-KI 51,4 – 113,7) zu verzeichnen.

Patienten mit einem ECOG von 2 und 3 zeigten ein geringeres medianes Gesamtüberleben (ECOG 2 24,9 Monate, ECOG 3 14,9 Monate).

Bellmunt Risikofaktoren

Die Anzahl der Bellmunt Risikofaktoren waren mit einem signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben ($p < 0,001$) zu verzeichnen.

Diejenigen Patienten, die keinen Risikofaktor aufwiesen, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 73,8 Monaten (95 %-KI 54,5 – 93,2).

Patienten mit einem Risikofaktor hatten eine mediane Überlebenszeit von 55,1 Monaten (95 %-KI 30,8 – 79,5) und Patienten mit zwei Risikofaktoren lebten im Median 17,4 Monate (95 %-KI 10,3 – 24,6). Die Patienten mit drei Risikofaktoren wurden zensiert.

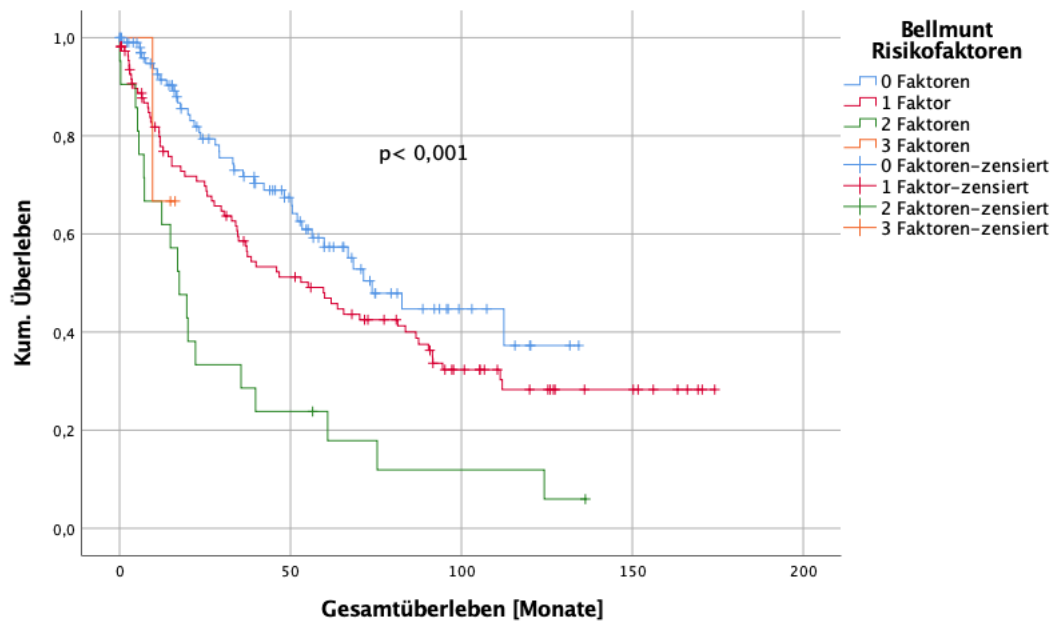


Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bellmunt Risikofaktoren

Body Mass Index

Auch der BMI hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,016$). Untergewichtige Patienten ($BMI < 18,5$) zeigten ein medianes Überleben von nur 9,5 Monaten (95 %-KI 5,9 – 13,0). Patienten mit Adipositas Grad I ($BMI 30,0 – 34,9$) wiesen das höchste Überleben mit 82,6 Monaten auf (95 %-KI 29,5 – 135,7).

Patienten mit Adipositas permagna (> 40) hatten ein medianes Überleben von nur 17,8 Monaten zu verzeichnen.

Nikotin

Betrachtet man den Nikotinkonsum konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens erhoben werden ($p = 0,011$).

Die Patienten, welche nie geraucht hatten, zeigten ein medianes Überleben von 61,9 Monaten (95 %-KI 32,4 – 91,4), während ehemalige Raucher ein Gesamtüberleben von 46,7 Monaten aufwiesen (95 %-KI 22– 71,4).

Rauchende Patienten wurden zensiert.

Blasenkarzinom

Hinsichtlich eines meta-, oder synchronen Auftretens eines Blasenkarzinoms konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben erhoben werden ($p = 0,904$). Patienten mit Blasenkarzinom lebten 59,6 Monate (95 %-KI 45,2 – 74,1) und Patienten ohne 53,4 Monate (95 %-KI 22,2 – 84,5).

Einzelniere

Ob die Patienten eine Einzelniere oder noch beide Nieren im Beobachtungszeitraum besaßen, wirkte sich nicht signifikant auf das Gesamtüberleben aus ($p = 0,101$).

Dialysepflichtigkeit

Es trat kein signifikanter Unterschied im Überleben auf, wenn die Patienten im Laufe der Zeit dialysepflichtig wurden ($p = 0,196$).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Alter					
< Median	120	83,6	64,4 - 102,8	66,7	40
>Median	128	37	28,9 - 45,2	51,6	24,2
p-Wert (Log Rank)	0,001				
Geschlecht					
männlich	174	59,6	44,5 - 74,8	62,1	32,2
weiblich	74	56,3	24,3 - 88,2	51,4	31,1
p-Wert (Log Rank)	0,291				
ECOG PS					
0	85	82,6	51,4 - 113,7	80	38,8
1	56	87,5	37,8 - 137,1	69,6	50
2	53	24,9	9,9 - 39,8	45,3	28,3
3	11	14,9	3,1 - 26,7	36,4	18,2
p-Wert (Log Rank)	<0,001				
Bellmunt RF					
0	103	73,8	54,5 - 93,2	62,1	29,1
1	110	55,1	30,8 - 79,5	63,6	40
2	21	17,4	10,3 - 24,6	33,3	19
3	3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	<0,001				
BMI					
<18,5	3	9,5	5,9 - 13	n.a.	n.a.
18,5 - 24,9	63	60,9	47,7 - 74,1	63,5	39,7
25 - 29,9	104	60	26,3 - 93,7	60,6	33,7
30 - 34,9	30	82,6	29,5 - 135,7	70	40
35 - 39,9	6	73,8	0 - 165,7	83,3	50
>40	1	17,8	n.a.	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,016				
Nikotin					
Nie	105	61,9	32,4 - 91,4	63,8	40
Aktuell	52	n.a.	n.a.	73,1	48,1
Ex-Nikotin	47	46,7	22 - 71,4	55,3	19,1
p-Wert (Log Rank)	0,011				

Tabelle 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Blasenkarzinom					
Ja	135	59,6	45,2 - 74,1	66,7	34,8
Nein	111	53,4	22,2 - 84,5	50,5	28,8
p-Wert (Log Rank)	0,904				
Metachron	120	58,9	44,3 - 73,5	66,7	33,3
Synchron	13	66,8	0 - 134,9	69,2	46,2
p-Wert (Log Rank)	0,471				
Einzelniere					
Ja	27	29,2	0 - 63,3	51,9	18,5
Nein	220	60,9	45,3 - 76,5	59,5	33,6
p-Wert (Log Rank)	0,101				
Dialyse					
Ja	29	50,5	6,3 - 94,8	55,2	27,6
Nein	217	60	43,1 - 76,9	59,9	32,7
p-Wert (Log Rank)	0,196				

Tabelle 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

OS in Abhängigkeit von der Klinik und den Laborparametern

Symptome

Bezüglich des Symptomauftretens zwischen Makrohämaturie ($p= 0,601$), Flankenschmerzen ($p= 0,962$) und Harnstau ($p= 0,9$) war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Die Patienten, die eine B-Symptomatik aufwiesen, insbesondere Gewichtsverlust, hatten ein verkürztes signifikantes ($p= 0,01$) Überleben mit 24,9 Monaten (95 %-KI 4,9 – 44,9) im Vergleich zu den Patienten ohne Gewichtsverlust (70,2 Monate, 95 %-KI 52,0 – 88,4).

Initialer Kreatininwert

Der Kreatininwert wurde in drei Gruppen eingeteilt. Es war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten ($p< 0,001$).

Hatten die Patienten einen initialen Kreatininwert von $<1,3$ mg/dl lebten diese 81,4 Monate (95 %-KI 57,9 – 104,9). Die mittlere Gruppe mit einem Kreatininwert von 1,3 mg/dl – 2 mg/dl lebte 53,4 Monate (95 %-KI 30,8 – 75,9). Die dritte

Gruppe mit einem Kreatininwert von >2 mg/dl lebte mit 11,9 Monaten (95 %-KI 2,1 – 21,7) weniger lang.

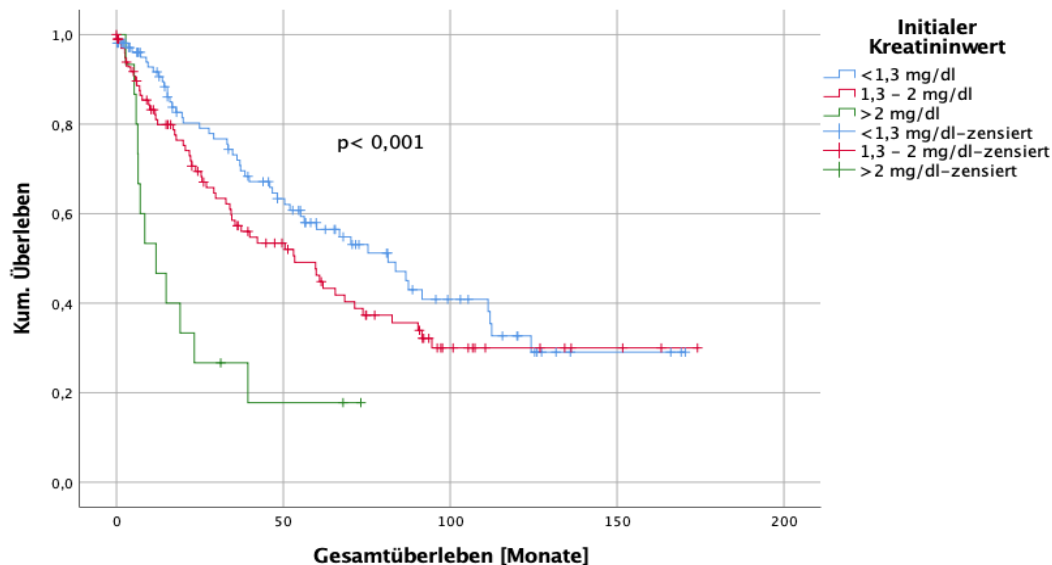


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Kreatininwertes

Initialer Hämoglobinwert

Es wurden jeweils zwei Gruppen für jedes Geschlecht gebildet. Bei dem männlichen Geschlecht wurde zwischen Hämoglobin kleiner/größer 13 g/dl verglichen, welches aber keinen signifikanten Unterschied zeigte ($p = 0,904$).

Bei den Frauen zeigte sich ebenfalls keine Differenz zwischen Hämoglobin kleiner/größer 12 g/dl ($p = 0,12$).

Initiales C-reaktives Protein

Zur Beurteilung des CRP-Wertes wurden zwei Gruppen gebildet: $\text{CRP} < 1$ mg/dl und ≥ 1 mg/dl.

Hier konnte ein signifikanter Unterschied im medianen Überleben erhoben werden ($p = 0,001$). War das CRP initial < 1 mg/dl, war ein längeres medianes Gesamtüberleben von 75,4 Monaten (95 %-KI 51,7 – 99,1) zu verzeichnen im

Gegensatz bei einem initialen CRP von ≥ 1 mg/dl (mOS 34 Monate, 95 %-KI 15,1 – 52,8).

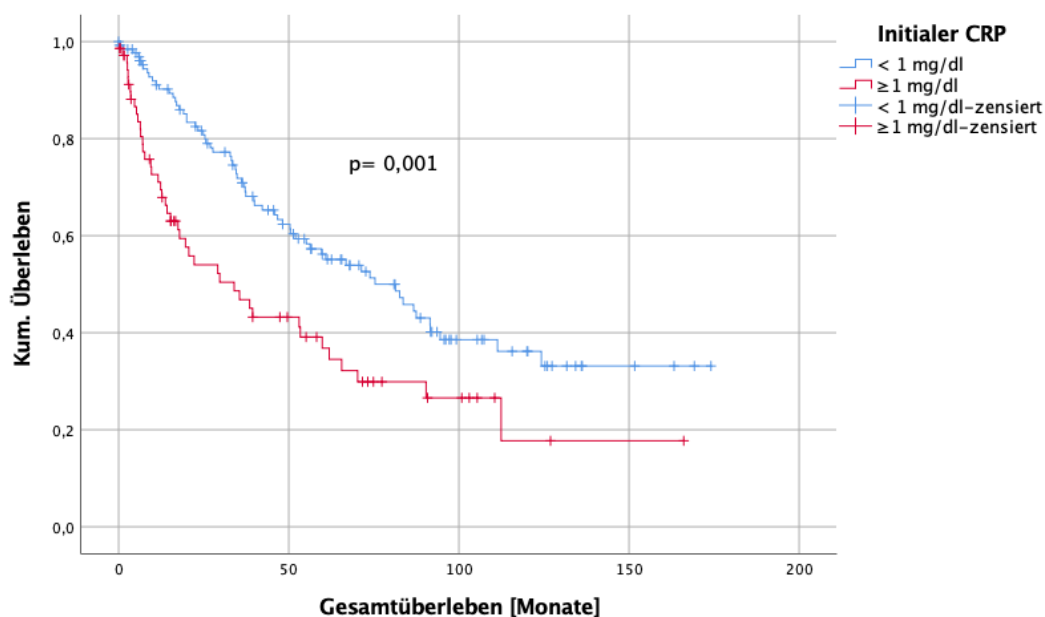


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen CRP-Wertes

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Makrohämaturie					
Ja	133	68,4	45,9 - 90,9	60,9	36,8
Nein	86	59,6	34,5 - 84,8	60,5	31,4
p-Wert (Log Rank)	0,601				
Flankenschmerzen					
Ja	42	61,9	33,9 - 89,9	54,8	33,3
Nein	173	60,9	44,9 - 76,9	63	35,3
p-Wert (Log Rank)	0,962				

Tabelle 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparametern

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Harnstau					
Ja	67	60,9	40,1 - 81,6	58,2	31,3
Nein	144	66,8	45,8 - 87,9	61,8	37,5
p-Wert (Log Rank)	0,9				
Gewichtsverlust					
Ja	31	24,9	4,9 - 44,9	38,7	22,6
Nein	170	70,2	52 - 88,4	68,2	39,4
p-Wert (Log Rank)	0,01				
Initialer Kreatininwert					
<1,3 mg/dl	105	81,4	57,9 - 104,9	64,8	36,2
1,3 - 2 mg/dl	101	53,4	30,8 - 75,9	58,4	31,7
>2 mg/dl	15	11,9	2,1 - 21,7	26,7	13,3
p-Wert (Log Rank)	<0,001				
Initialer Hb Mann					
<13 g/dl	54	59,8	34,8 - 84,9	61,1	33,3
>13 g/dl	96	59,6	34,9 - 84,4	64,6	32,3
p-Wert (Log Rank)	0,904				
Initialer Hb Frau					
<12 g/dl	29	34	7,6 - 60,3	41,4	31
>12 g/dl	40	66,8	32,8 - 100,8	57,5	35
p-Wert (Log Rank)	0,12				
Initialer CRP					
<1 mg/dl	131	75,4	51,7 - 99,1	71,6	38,9
≥1 mg/dl	71	34	15,1 - 52,8	42,3	22,5
p-Wert (Log Rank)	0,001				

Tabelle 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparametern (Fortsetzung)

OS in Abhängigkeit des Primärtumors

Lokalisation

Die Tumorlokalisierung (Niere, Harnleiter, Niere und Harnleiter) wirkte sich signifikant auf das Überleben aus ($p=0,001$).

Das längste mediane Überleben mit 71,4 Monaten (95 %-KI 44,3 – 98,4) zeigten die Patienten, bei denen der Tumor nur in der Niere lokalisiert war. War der Tumor im Harnleiter lokalisiert, betrug das mediane Überleben 65,6 Monate (95 %-KI 28,9 – 102,2).

War der Tumor allerdings in Niere und Harnleiter vorhanden, so überlebten die Patienten im Median 29,2 Monate (95 %-KI 5,3 – 53,1).

T-Stadium

Hinsichtlich der Tumorausbreitung in der ureteronoskopischen Biopsie ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,171$).

Begleitendes Carcinoma in situ

Hatten die Patienten zusätzlich ein Cis-Befund in der Biopsie, hatte das signifikante Auswirkungen auf das Überleben ($p = 0,002$). Diese Patienten hatten eine deutlich verringerte Überlebenszeit mit 33,4 Monaten (95 %-KI 7,5 – 59,4) im Vergleich zu den Patienten ohne begleitendes Carcinoma in situ (medianes Überleben 66,8 Monate, 95 %-KI 40,3 – 93,3).

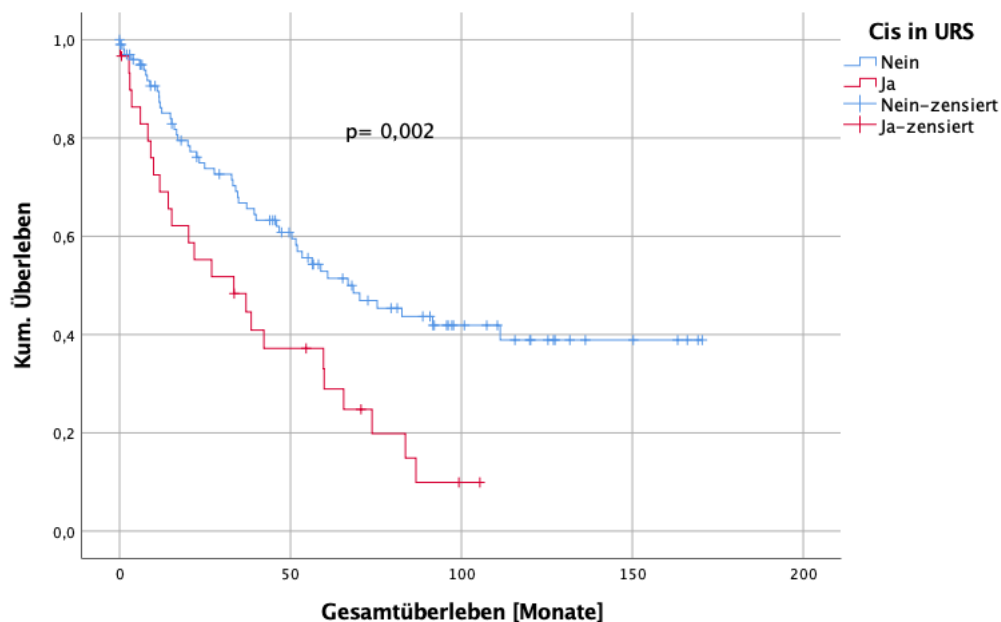


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit eines begleitenden Cis in der URS

Grading

Im Grading der Biopsie konnte ein signifikanter Unterschied erfasst werden ($p=0,032$). Ein low_grade Tumor zeigte ein medianes Überleben von 52 Monaten während ein high_grade Tumor 45,9 Monate Gesamtüberleben aufwies (95 %-KI 23,2 – 68,6).

Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser wurde in drei Gruppen eingeteilt: kleiner als 30 mm, 30 – 50 mm und größer als 50 mm. Hier konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben erhoben werden ($p=0,104$). War der Tumor größer als 50 mm, lag das Überleben bei 56,3 Monaten (95 %-KI 7 – 105,5). War der Tumor kleiner als 50 mm, betrug die Überlebenszeit 111,4 Monate (95 %-KI 59,4 – 163,3). Die mittlere Tumorgröße wies ein 52-monatiges Überleben auf (95 %-KI 34,8 – 69,2).

Metastasen

Auch hier wurden zwei Gruppen gebildet: M0 und Mx im Vergleich zu M1 ($p=0,005$).

Keine oder nicht beurteilbare Metastasen hatten ein längeres Überleben von 75,4 Monaten (95 %-KI 44,0 – 106,7). Patienten mit Metastasen überlebten kürzer mit 21,8 Monaten (95 %-KI 0 – 75,9).

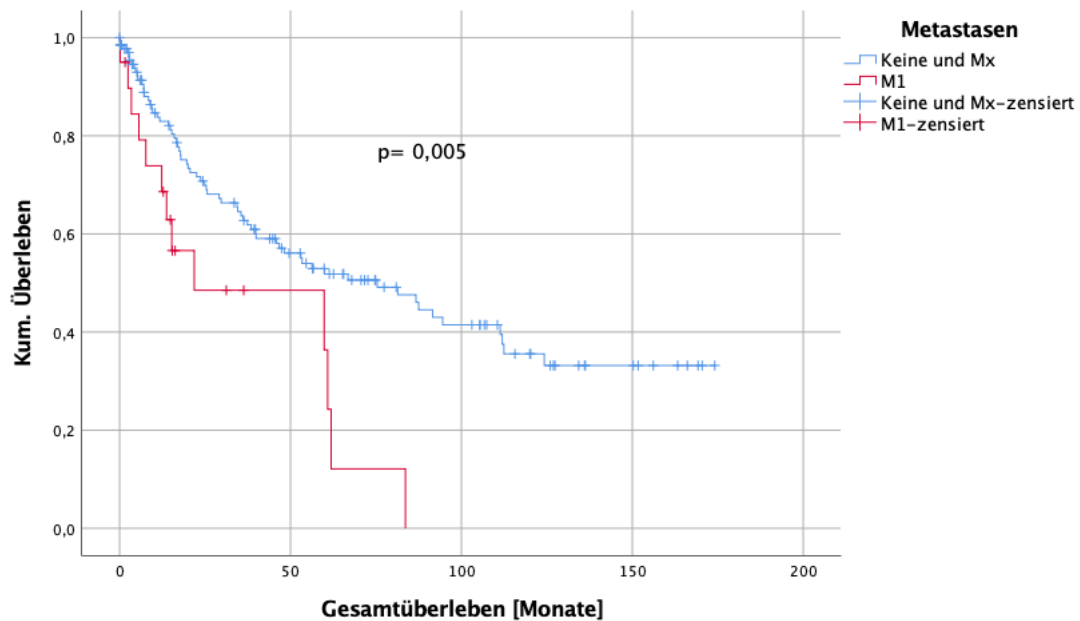


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Metastasen

Lymphknotenbefall

Hier konnte ein signifikanter Unterschied im Überleben gezeigt werden ($p < 0,001$).

Waren keine Lymphknoten befallen (N0) hatten die Patienten ein medianes Überleben von 91,5 Monaten (95 %-KI 47,8 – 135,2). Bei einer N1-Situation verkürzte sich das Überleben drastisch auf 15,3 Monate (95 %-KI 3,9 – 26,7). Bei einer N2-Situation hatten die Patienten ein etwas höheres Überleben mit 21,8 Monaten im Vergleich zu N1 (95 %-KI 16,3 – 27,4).

Residualtumor

Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Schafften es die Operateure eine R0 Situation herzustellen, wiesen die Patienten ein deutlich längeres Überleben mit 66,8 Monaten (95 %-KI 47,5 – 86,1) auf, als die Patienten mit einer R1 (11,6 Monate) oder R2 Situation (12,7 Monate).

Veneninvasion

War bei den NUX-Patienten eine Veneninvasion vorhanden, hatte dies einen signifikanten Einfluss auf das OS ($p=0,008$). Die Patienten hatten eine 2-JÜR von 39,1 % bei einem mikroskopischen Befall, während die Patienten ohne Veneninvasion eine 2-JÜR von 61,8 % aufwiesen.

Lymphgefäßinvasion

Auch hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben mit einem p -Wert von $<0,001$. War eine Lymphgefäßinvasion vorhanden, so reduzierte sich das mediane OS auf 20 Monate (95 %-KI 6,3 – 33,7) im Vergleich zu 75,4 Monaten (95 %-KI 56,7 – 94) bei keiner Invasion.

Perineurale Invasion

Ebenfalls zeigte sich bei einer perineuralen Invasion ein Unterschied im OS ($p=0,023$) mit einem verringerten medianen Überleben von 12,7 Monaten im Vergleich zu 46,7 Monaten bei keiner Invasion.

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Tumorlokalisation					
Niere	149	71,4	44,3 - 98,4	56,4	31,5
Harnleiter	52	65,6	28,9 - 102,2	71,2	42,3
Niere und Harnleiter	44	29,2	5,3 - 53,1	52,3	22,7
p-Wert (Log Rank)	0,001				
T-Stadium in URS					
Tx	12	82,6	0 - 180,1	75	33,3
Ta	76	65,6	52,9 - 78,2	68,4	38,2
T1	33	34	2,4 - 65,5	42,4	24,2
T2	1	46,7	100	n.a.	n.a.
T3	1	39,4	100	n.a.	n.a.
T4	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Tumorfremie Biopsie	30	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Histologie unklar	6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,171				

Tabelle 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Grading in URS					
G1	39	n.a.	n.a.	69,2	43,6
G2	26	52	38,9 - 65,1	69,2	23,1
G3	78	45,9	23,2 - 68,6	53,8	28,2
p-Wert (Log Rank)	0,032				
Cis in URS					
Ja	30	33,4	7,5 - 59,4	53,3	23,3
Nein	102	66,8	40,3 - 93,3	63,7	36,3
p-Wert (Log Rank)	0,002				
Tumordurchmesser					
<30 mm	58	111,4	59,4 - 163,3	70,7	43,1
30 - 50 mm	61	52	34,8 - 69,2	59	31,1
>50 mm	33	56,3	7 - 105,5	39,4	18,2
p-Wert (Log Rank)	0,104				
Metastasen					
Mx und M0	135	75,4	44 - 106,7	60	34,8
M1	20	21,8	0 - 75,9	30	15
p-Wert (Log Rank)	0,005				
Lymphknoten					
N0	48	91,5	47,8 - 135,2	83,3	58,3
N1	6	15,3	3,9 - 26,7	33,3	33,3
N2	25	21,8	16,3 - 27,4	36	12
N3	2	2,6	n.a.	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Residualtumor					
R0	137	66,8	47,5 - 86,1	65,7	35,8
R1	12	11,6	8,3 - 14,9	16,7	8,3
R2	4	12,7	0 - 25,7	25	n.a.
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Veneninvasion					
Nein	110	n.a.	n.a.	61,8	35,5
V1 - mikroskopisch	23	n.a.	n.a.	39,1	13
V2 - makroskopisch	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,008				
Lymphgefäß-invasion					
Ja	38	20	6,3 - 33,7	34,2	7,9
Nein	94	75,4	56,7 - 94	68,1	40,4
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				

Tabelle 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors (Fortsetzung)

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Perineurale Invasion					
Ja	12	12,7	1,9 - 23,5	33,3	16,7
Nein	77	46,7	28,7 - 64,7	53,2	20,8
p-Wert (Log Rank)	0,023				

Tabelle 41: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors (Fortsetzung)

OS in Abhängigkeit der Therapie

Nephroureterektomie

Vergleicht man die Patienten, die eine NUX bekommen haben mit jenen, bei welchen ein anderes Therapieverfahren angewendet wurde, so ist ein signifikanter Unterschied im Überleben festzustellen ($p = 0,019$). Nephroureterektomierte Patienten hatten ein medianes Überleben von 65,6 Monaten (95 %-KI 46,9 – 84,3). Patienten ohne NUX hatten eine verkürzte Überlebenszeit mit 33,4 Monaten (95 %-KI 15 – 51,8).

Sowohl das pT-Stadium im Resektat hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,001$) als auch das Tumorgading im Resektat ($p = 0,005$).

Ein zusätzliches Carcinoma in situ zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,847$).

Blasenmanschette

Bei den nephroureterektomierten Patienten, die eine Blasenmanschette erhielten, konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit auf 86,7 Monate (95 %-KI 65 – 108,4) erzielt werden. Wurde der Eingriff ohne Blasenmanschette vorgenommen, verkürzte sich die mediane Überlebenszeit auf 39,9 Monate (95 %-KI 27,9 – 51,9), ($p = 0,012$).

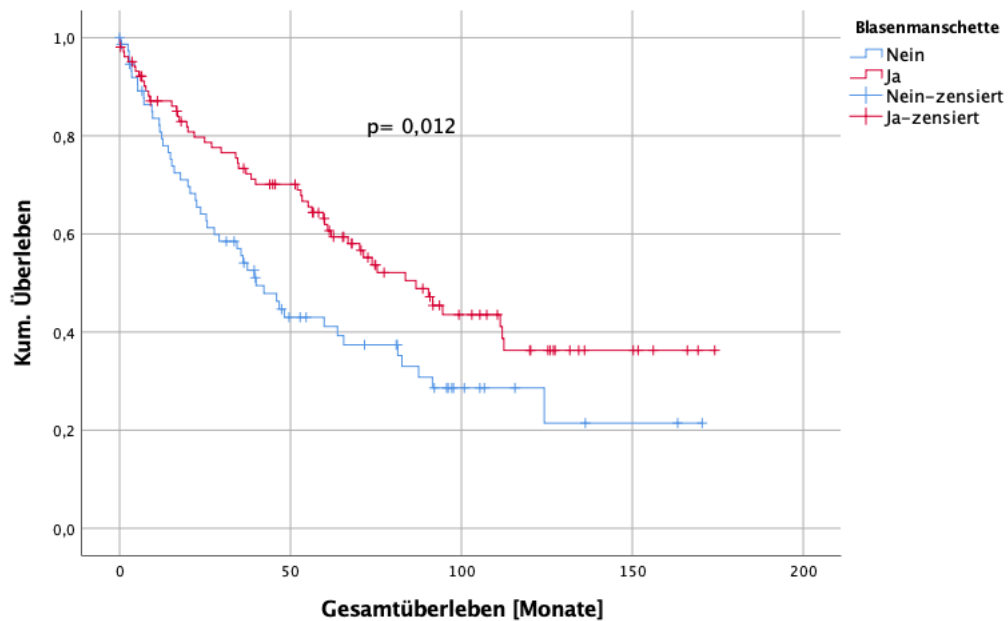


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Entnahme einer Blasenmanschette

Lasertherapie

Ob die Patienten eine Lasertherapie erhielten oder nicht hatte keine Auswirkungen auf das Überleben ($p= 0,469$). Patienten mit dem Behandlungsansatz der Lasertherapie zeigten ein medianes Überleben von 68,4 Monaten (95 %-KI 22,2 – 114,6), während sich dieser Wert bei Patienten ohne Lasertherapie auf 56,3 Monate belief (95 %-KI 42,9 – 69,6).

Therapie mittels CyberKnife

Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p= 0,132$). Patienten mit dem Behandlungsansatz CyberKnife hatten ein medianes Überleben von 39,4 Monaten (95 %-KI 20,9 – 58). Wurde bei den Patienten allerdings eine lokale Tumorkontrolle durch das CyberKnife erreicht (94,9 %, $n=37$), lebten die Patienten im Median 46,7 Monate (95 %-KI 18,3 – 75). Konnte keine lokale Tumorkontrolle erreicht werden, lebten die Patienten im Median nur 39,4 Monate ($p= 0,82$). Das CSS betrug im Median 11,9 Monate (95 %-KI 1,7 – 22).

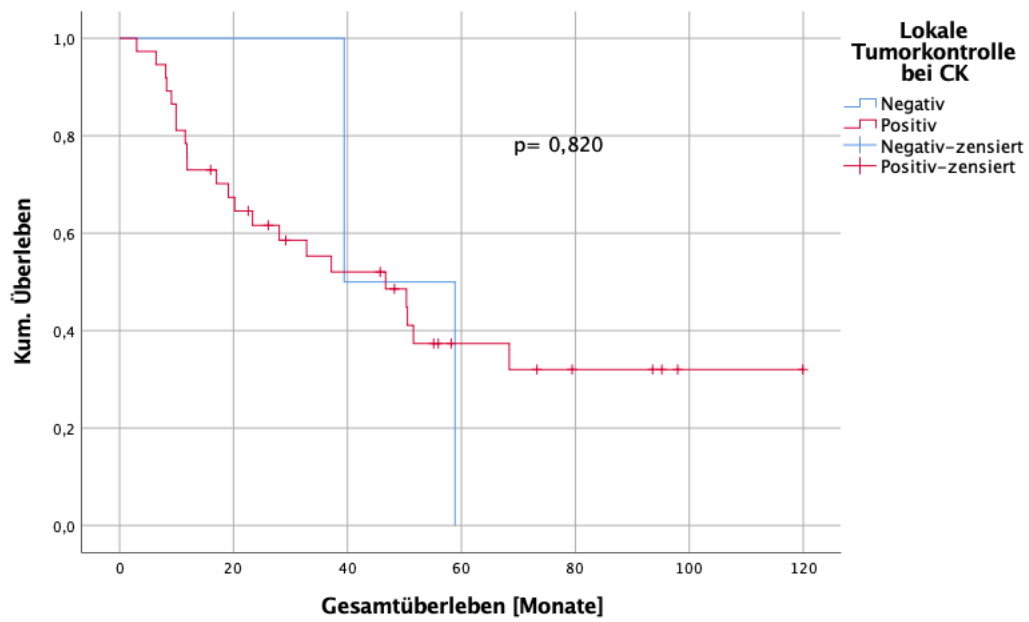


Abbildung 7: Gesamtüberleben bei lokaler Tumorkontrolle durch CyberKnife

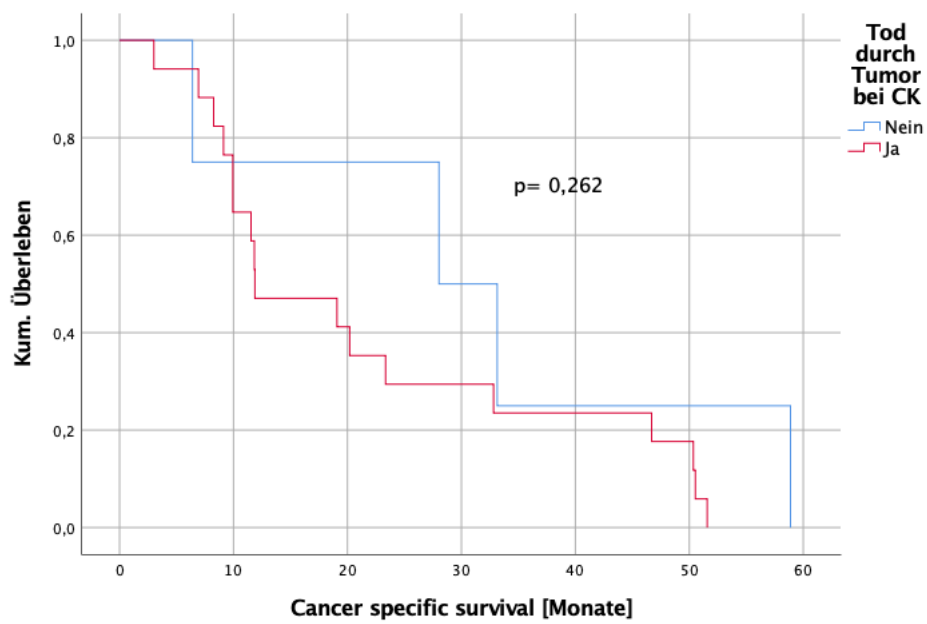


Abbildung 8: CSS bei Therapie mit CyberKnife

Keine Therapie

Die 6 Patienten, die nur eine URS ohne nachfolgende Therapie erhielten, zeigten ein medianes Überleben von 33,4 Monaten. 4 der 6 Patienten wurden zensiert.

Systemtherapie

Erhielten die Patienten eine Chemotherapie war das Überleben signifikant ($p < 0,001$) kürzer (34,4 Monate, 95 %-KI 25,2 – 43,5) verglichen mit den Patienten ohne Chemotherapie (73,8 Monate, 95 %-KI 49,1 – 98,6).

Immuntherapie

Ebenso zeigten Patienten, die eine Immuntherapie erhalten hatten, eine signifikant ($p < 0,001$) verringerte Überlebenszeit (20,2 Monate, 95 %-KI 16,5 – 23,9) im Vergleich zu Patienten ohne Immuntherapie (63,7 Monate, 95 %-KI 48,5 – 79).

Bestrahlung

Die Patienten, die aufgrund von Metastasierung eine Radiatio erhielten, hatten ein verkürztes ($p = 0,003$) Gesamtüberleben von 23,7 Monaten (95 %-KI 8,9 – 38,5) im Vergleich zu den Patienten, die keine Radiotherapie benötigten (61,9 Monate, 95 %-KI 46,5 – 77,3).

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
NUX					
Ja	196	65,6	46,9 - 84,3	62,2	37,2
Nein	52	33,4	15 - 51,8	46,2	11,5
p-Wert (Log Rank)	0,019				
Blasenmanschette					
Ja	103	86,7	65 - 108,4	72,8	49,5
Nein	76	39,9	27,9 - 51,9	60,5	28,9
p-Wert (Log Rank)	0,012				

Tabelle 42: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
T-Stadium in NUX					
Ta	41	n.a.	n.a.	75,6	43,9
T1	21	70,2	46,3 - 94,1	76,2	52,4
T2	23	86,7	56,7 - 116,7	73,9	47,8
T3	87	39,8	21,4 - 58,1	54	29,9
T4	14	12,7	0,4 - 25	14,3	7,1
Tumorfrees Resektat	7	n.a.	n.a.	85,7	57,1
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Grading in NUX					
G1	27	n.a.	n.a.	81,5	51,9
G2	40	81,4	53,8 - 109	72,5	52,5
G3	118	38,5	22,2 - 54,9	52,5	27,1
p-Wert (Log Rank)	0,005				
Cis in NUX					
Ja	26	63,7	55,3 - 72,2	76,9	50
Nein	161	60,9	35,1 - 86,6	59	34,2
p-Wert (Log Rank)	0,847				
Laser					
Ja	21	68,4	22,2 - 114,6	61,9	28,6
Nein	227	56,3	42,9 - 69,6	58,6	32,2
p-Wert (Log Rank)	0,469				
CyberKnife					
Ja	42	39,4	20,9 - 58	57,1	16,7
Nein	206	63,7	47,8 - 79,7	59,2	35
p-Wert (Log Rank)	0,132				
Lokale Tumorkontrolle					
Ja	37	46,7	18,3 - 75	56,8	18,9
Nein	2	39,4	n.a.	100	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,82				
Therapie					
Ja	242	59,6	46,8 - 72,5	59,9	32,6
Nein	6	33,4	n.a.	16,7	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,434				
Systemtherapie					
Ja	50	34,4	25,2 - 43,5	54	22
Nein	192	73,8	49,1 - 98,6	59,9	34,4
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				
Immuntherapie					
Ja	23	20,2	16,5 - 23,9	33,4	8,7
Nein	225	63,7	48,5 - 79	61,8	34,2
p-Wert (Log Rank)	< 0,001				

Tabelle 43: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
Bestrahlung					
Ja	21	23,7	8,9 - 38,5	42,9	14,3
Nein	218	61,9	46,5 - 77,3	60,6	33,9
p-Wert (Log Rank)	0,003				

Tabelle 44: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)

3.3. Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben des Gesamtkollektivs betrug 24,9 Monate (95 %-KI 15,7 – 34,0).

46,4 % (n= 111) der Patienten hatten keinen Progress im Beobachtungszeitraum und wurden deshalb zensiert.

Nach 2 Jahren hatten 34,7 % der Patienten keinen Progress zu verzeichnen.

PFS in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften

Alter

Das mediane Alter der Patienten betrug 70,9 Jahre. Zum Vergleich der PFS wurde das Alter anhand des Median in zwei Gruppen eingeteilt.

Die zwei Altersgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied im PFS (p= 0,1).

Die Patienten, die jünger als 70,9 Jahre alt waren, hatten ein medianes PFS von 27,8 Monaten (95 %-KI 13,3 – 42,3). Patienten, die älter als 70,9 Jahre waren, hatten ein medianes PFS von 22,2 Monaten (95 %-KI 11,5 – 32,8) aufzuweisen.

Geschlecht

Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PFS (p= 0,393). Das mediane PFS betrug bei den Frauen 32,7 Monate (95 %-KI 9,8 – 55,6) und bei den Männern 23,8 Monate (95 %-KI 15,4 – 32,2).

ECOG PS

Das PFS im ECOG Performance Status zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,042$). Die Patienten mit einem ECOG von 1 wiesen ein medianes PFS von 42,3 Monaten auf (95 %-KI 14,8 – 69,7), Patienten mit einem ECOG von 0 hatten ein medianes PFS von 32,7 (95 %-KI 9,2 – 56,3).

Patienten mit einem ECOG von 2 und 3 zeigten ein geringeres medianes PFS (ECOG 2 20,2 Monate; ECOG 3 7,6 Monate).

Bellmunt Risikofaktoren

Die Anzahl der Bellmunt Risikofaktoren waren mit einem signifikanten Unterschied im PFS ($p = 0,001$) zu verzeichnen.

Diejenigen Patienten, die keinen Risikofaktor aufwiesen, hatten ein medianes PFS von 32,7 Monaten (95 %-KI 7,2 – 58,2).

Patienten mit einem Risikofaktor wiesen ein medianes PFS von 32,3 Monaten auf (95 %-KI 19,3 – 46,5) und Patienten mit zwei Risikofaktoren wiesen 8,8 Monate im PFS (95 %-KI 2,7 – 14,9) auf. Die Patienten mit drei Risikofaktoren hatten ein medianes PFS von 12,6 Monaten (95 %-KI 0,9 – 24,4).

Body Mass Index

Der BMI-Wert wirkte sich nicht signifikant auf das PFS aus ($p = 0,754$).

Nach 2 Jahren hatten 46,7 % der Patienten mit einem BMI von 30 – 34,9 noch keinen Progress zu verzeichnen.

Nikotin

Beim Nikotinkonsum zeigte sich ein signifikanter Unterschied auf das PFS ($p = 0,008$).

Jene Patienten, die nie geraucht hatten, hatten ein medianes PFS von 22,9 Monaten (95 %-KI 15,3 – 30,5), während Patienten, die ehemals geraucht hatten ein PFS von 24,9 Monaten zeigten (95 %-KI 6 – 43,7).

Rauchende Patienten wurden zensiert.

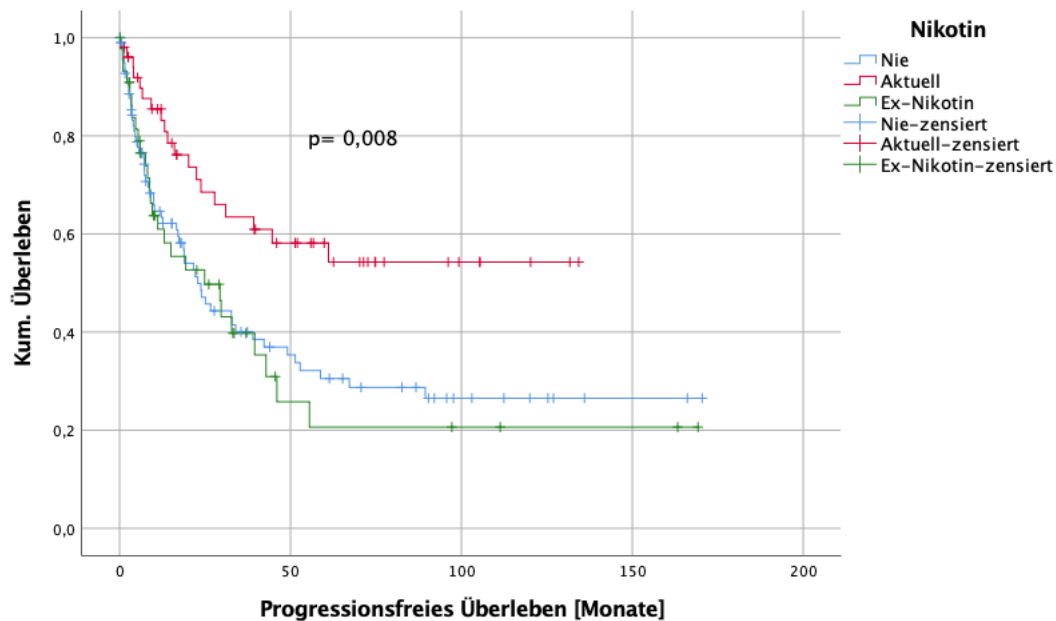


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Nikotinkonsums

Blasenkarzinom

Es gab einen signifikanten Unterschied im PFS bei Patienten mit und ohne zusätzlichem Blasenkarzinom ($p < 0,001$). Patienten mit Blasenkarzinom hatten ein PFS von 16,7 Monaten (95 %-KI 10,8 – 22,5).

Ob das Blasenkarzinom meta- oder synchron auftrat, ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied im PFS ($p = 0,021$).

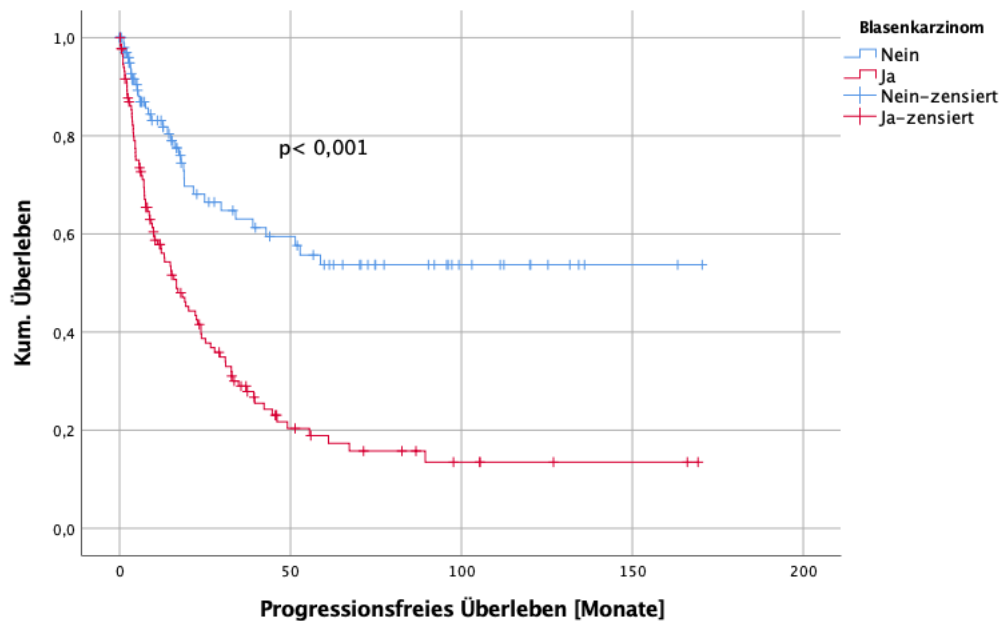


Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit eines Blasenkarzinoms

Einzelniere

Ob die Patienten eine Einzelniere oder noch beide Nieren im Beobachtungszeitraum besaßen, hatte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) im PFS zur Folge. Die progressionsfreie Zeit verkürzte sich auf 9,3 Monate bei den Patienten mit nur noch einer Niere im Vergleich zu den Patienten mit beiden Nieren, die ein medianes PFS von 31 Monaten aufwiesen.

Dialysepflichtigkeit

Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im PFS, wenn die Patienten im Laufe der Zeit dialysepflichtig wurden ($p = 0,17$).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Alter				
< Median	120	27,8	13,3 - 42,3	40,9
>Median	128	22,2	11,5 - 32,8	29
p-Wert (Log Rank)	0,1			
Geschlecht				
männlich	174	23,8	15,4 - 32,2	36,3
weiblich	74	32,7	9,8 - 55,6	31
p-Wert (Log Rank)	0,393			
ECOG PS				
0	85	32,7	9,2 - 56,3	50,6
1	56	42,3	14,8 - 69,7	41,5
2	53	20,2	9,8 - 30,6	25,5
3	11	7,6	0 - 28,8	20
p-Wert (Log Rank)	0,042			
Bellmunt RF				
0	103	32,7	7,2 - 58,2	38,2
1	110	32,3	19,3 - 46,5	39,8
2	21	8,8	2,7 - 14,9	9,5
3	3	12,6	0,9 - 24,4	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,001			
BMI				
<18,5	3	n.a.	n.a.	n.a.
18,5 - 24,9	63	n.a.	n.a.	36,1
25 - 29,9	104	n.a.	n.a.	38,4
30 - 34,9	30	n.a.	n.a.	46,7
35 - 39,9	6	n.a.	n.a.	40
>40	1	n.a.	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,754			
Nikotin				
Nie	105	22,9	15,3 - 30,5	34
Aktuell	52	n.a.	n.a.	52,9
Ex-Nikotin	47	24,9	6 - 43,7	40
p-Wert (Log Rank)	0,008			

Tabelle 45: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Blasenkarzinom				
Ja	135	16,7	10,8 - 22,5	30,8
Nein	111	n.a.	n.a.	40
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
Metachron	120	15,9	9,8 - 22	29,7
Synchron	13	n.a.	n.a.	50
p-Wert (Log Rank)	0,021			
Einzelniere				
Ja	27	9,3	3,3 - 15,3	16
Nein	220	31	19,6 - 42,4	37,1
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
Dialyse				
Ja	29	19,4	13,6 - 25,1	28,6
Nein	217	25,1	16,9 - 33,4	35,9
p-Wert (Log Rank)	0,17			

Tabelle 46: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)

PFS in Abhängigkeit von der Klinik und den Laborparametern

Symptome

Hinsichtlich des Symptomauftretens zwischen Makrohämaturie ($p= 0,574$), Flankenschmerzen ($p= 0,561$) und Harnstau ($p= 0,675$) ergab sich kein signifikanter Unterschied im PFS.

Die Patienten, die eine B-Symptomatik aufwiesen, insbesondere Gewichtsverlust, wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,083$) im PFS auf.

Initialer Kreatininwert

Der Kreatininwert wurde in drei Gruppen eingeteilt, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war ($p< 0,001$).

Hatten die Patienten einen initialen Kreatininwert von $<1,3$ mg/dl, lebten diese 49,1 Monate (95 %-KI 24,2 – 74) progressionsfrei, wohingegen die mittlere Gruppe mit einem Kreatininwert von 1,3 mg/dl – 2 mg/dl 21,6 Monate (95 %-KI 11,4 – 31,8) progressionsfrei lebte. Die dritte Gruppe mit einem Kreatininwert von >2 mg/dl hatten ein geringeres PFS mit 6 Monaten (95 %-KI 5,1 – 6,9).

Initialer Hämoglobinwert

Es wurden jeweils zwei Gruppen für jedes Geschlecht gebildet. Bei dem männlichen Geschlecht wurde zwischen Hämoglobin kleiner/größer 13 g/dl verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied ergab ($p = 0,784$).

Bei den Frauen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen Hb kleiner/größer 12 g/dl ($p = 0,88$).

Initiales C-reaktives Protein

Zur Beurteilung des C-reaktiven Protein wurden zwei Gruppen gebildet:

CRP <1 mg/dl und ≥ 1 mg/dl.

Hier konnte ein signifikanter Unterschied im medianen Überleben gesehen werden ($p = 0,003$). War das CRP initial <1 mg/dl, imponierte das mediane PFS mit 37 Monaten (95 %-KI 24,5 – 49,5) signifikant länger als bei einem initialen CRP von ≥ 1 mg/dl (mPFS 17,9 Monate, 95 %-KI 4 – 31,8).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Makrohämaturie				
Ja	133	24	13, 5- 34,4	33,9
Nein	86	32,7	15,9 - 49,6	41,2
p-Wert (Log Rank)	0,574			
Flankenschmerzen				
Ja	42	42,9	25,8 - 59,9	36,8
Nein	173	29,4	20,9 - 37,8	38,6
p-Wert (Log Rank)	0,561			
Harnstau				
Ja	67	31	3,7 - 58,4	33,8
Nein	144	32,7	20 - 45,5	40
p-Wert (Log Rank)	0,675			

Tabelle 47: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparameter

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Gewichtsverlust				
Ja	31	17,3	3,2 - 31,5	30
Nein	170	32,8	19 - 46,6	40,6
p-Wert (Log Rank)	0,083			
Initialer Kreatininwert				
<1,3 mg/dl	105	49,1	24,2 - 74	47,5
1,3 - 2 mg/dl	101	21,6	11,4 - 31,8	31,6
>2 mg/dl	15	6	5,1 - 6,9	n.a.
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
Initialer Hb Mann				
<13 g/dl	54	26,6	7,4 - 45,8	39,6
>13 g/dl	96	31	21,1 - 40,8	39,8
p-Wert (Log Rank)	0,784			
Initialer Hb Frau				
<12 g/dl	29	34	n.a.	25
>12 g/dl	40	39	2,7 - 75,3	34,2
p-Wert (Log Rank)	0,88			
Initialer CRP				
<1 mg/dl	131	37	24,5 – 49,5	46,7
>1 mg/dl	71	17,9	4 – 31,8	26,8
p-Wert (Log Rank)	0,003			

Tabelle 48: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparameter (Fortsetzung)

PFS in Abhängigkeit des Primärtumors

Lokalisation

Die Tumorlokalisierung (Niere, Harnleiter, Niere und Harnleiter) ergab keinen signifikanten Unterschied für das PFS ($p=0,649$).

Das PFS war annähernd gleich: Niere 24,9 Monate (95 %-KI 12,6 – 37,2), Harnleiter 31 Monate (95 %-KI 7,5 – 54,4), Niere und Harnleiter 22,2 Monate (95 %-KI 10,5 – 33,9).

T-Stadium

Hinsichtlich der Infiltrationstiefe in der ureteronoskopischen Biopsie konnte ein signifikanter Unterschied im PFS erhoben werden ($p=0,018$). Je größer die

Tumorausbreitung, ein desto kürzeres progressionsfreies Überleben zeigten die Patienten (vgl. Tabelle 49).

Begleitendes Carcinoma in situ

Hatten die Patienten zusätzlich ein Cis-Befund in der Biopsie, hatte das keine signifikanten Auswirkungen auf das PFS ($p=0,225$).

Patienten ohne Carcinoma in situ lebten im Median 34 Monate (95 %-KI 16,9 – 51) progressionsfrei, Patienten mit Carcinoma in situ hatten ein PFS von 26,6 Monaten (95 %-KI 16,6 – 36,6) zu verzeichnen.

Grading

Im Grading der Biopsie konnte kein signifikanter Unterschied im PFS gesehen werden ($p=0,6$).

Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser wurde in drei Gruppen eingeteilt: kleiner als 30 mm, 30 – 50 mm und größer als 50 mm. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied im PFS erhoben werden ($p=0,273$). War der Tumor größer als 50 mm lag das PFS bei 16,7 Monaten (95 %-KI 3,2 – 30,1). War der Tumor kleiner als 30 mm war das PFS bei 29,4 Monaten (95 %-KI 2,5 – 56,3). Die mittlere Tumorgroße zeigte ein 23,8-monatiges progressionsfreies Überleben (95 %-KI 13,6 – 34).

Metastasen

Auch hier wurden zwei Gruppen gebildet: M0 und Mx im Vergleich zu M1 ($p=0,001$).

Keine oder nicht beurteilbare Metastasen wiesen ein längeres PFS von 32,7 Monaten auf (95 %-KI 16 – 49,4). Patienten mit Metastasen hatten ein verkürztes PFS mit 11,1 Monaten (95 %-KI 6 – 16,3).

Nach 2 Jahren hatten nur 5 % der Patienten mit Metastasen keinen Progress zu verzeichnen.

Lymphknotenbefall

Hier konnte bei N0 vs. N+ kein signifikanter Unterschied im PFS nachgewiesen werden ($p=0,069$).

Waren keine Lymphknoten befallen (N0) hatten die Patienten ein medianes PFS von 34 Monaten (95 %-KI 8,9 – 59). Bei einer N2-Situation hatten die Patienten ein PFS mit 18,4 Monaten (95 %-KI 5 – 31,7) und bei einer N3-Situation 5,3 Monate.

Patienten mit einer N1-Situation hatten nur zu 16,7 % ein progressionsfreies Überleben von 2 Jahren.

Residualtumor

Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,52$).

Die Patienten, bei denen nur eine R1-Situation erreicht werden konnte, hatten zu 8,3 % ein progressionsfreies Überleben von 2 Jahren.

Veneninvasion

Es konnte kein signifikanter Unterschied im PFS festgestellt werden ($p=0,323$).

Lymphgefäßinvasion

Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied im PFS erhoben werden ($p=0,441$).

Perineurale Invasion

Das Vorhandensein einer perineuralen Invasion machte keinen signifikanten Unterschied im PFS aus ($p=0,188$).

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Tumorlokalisation				
Niere	149	24,9	12,6 - 37,2	33,3
Harnleiter	52	31	7,5 - 54,4	43,1
Niere und Harnleiter	44	22,2	10,5 - 33,9	31
p-Wert (Log Rank)	0,649			
T-Stadium in URS				
Tx	12	19,1	5,3 - 32,8	33,3
Ta	76	34,8	19,7 - 49,9	42,7
T1	33	23,8	0,7 - 47	24,1
T2	1	2,2	n.a.	n.a.
T3	1	6,7	n.a.	n.a.
T4	0	n.a.	n.a.	n.a.
Tumorfremie Biopsie	30	21,6	5,1 - 38,1	n.a.
Histologie unklar	6	25,1	2,8 - 47,5	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,018			
Grading in URS				
G1	39	27,8	10,3 - 45,3	39,5
G2	26	19,1	0 - 41,1	30,8
G3	78	26,6	12,6 - 40,7	33,8
p-Wert (Log Rank)	0,6			
Cis in URS				
Ja	30	26,6	16,6 - 36,6	39,8
Nein	102	34	16,9 - 51	39,8
p-Wert (Log Rank)	0,225			
Tumordurchmesser				
<30 mm	58	29,4	2,5 - 56,3	41,4
30 - 50 mm	61	23,8	13,6 - 34	33,9
>50 mm	33	16,7	3,2 - 30,1	24,2
p-Wert (Log Rank)	0,273			
Metastasen				
Mx und M0	135	32,7	16 - 49,4	40,5
M1	20	11,1	6 - 16,3	5
p-Wert (Log Rank)	0,001			
Lymphknoten				
N0	46	34	8,9 - 59	47,8
N1	6	n.a.	n.a.	16,7
N2	23	18,4	5 - 31,7	26,1
N3	2	5,3	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,069			

Tabelle 49: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Primärtumors

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Residualtumor				
R0	137	34	18,6 - 49,3	42,4
R1	12	18,9	7,3 - 30,5	8,3
R2	4	15	0 - 35,1	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,52			
Veneninvasion				
Nein	110	31	17 - 45	40,2
V1 - mikroskopisch	23	18,9	0 - 48,4	22,7
V2 - makroskopisch	1	12,6	n.a.	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,323			
Lymphgefäß-invasion				
Ja	38	21,6	11,1 - 32,2	25,7
Nein	94	32,7	13,1 - 52,3	41,3
p-Wert (Log Rank)	0,441			
Perineurale Invasion				
Ja	12	18,9	0 - 39,9	8,3
Nein	77	24,9	14 - 35,7	34,7
p-Wert (Log Rank)	0,188			

Tabelle 50: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Primärtumors (Fortsetzung)

PFS in Abhängigkeit der Therapie

Nephroureterektomie

Vergleicht man die Patienten, die eine NUX bekommen haben mit jenen, bei denen ein anderes Therapieverfahren angewendet wurde, so lässt sich ein signifikanter Unterschied im PFS ($p < 0,001$) erkennen. Nephroureterektomierte Patienten hatten ein medianes PFS von 32,8 Monaten (95 %-KI 19,8 – 45,8). Patienten ohne NUX hatten ein verkürztes PFS mit 12,2 Monaten (95 %-KI 2,8 – 21,5). Nach 2 Jahren hatten nur 14 % der Patienten ein progressionsfreies Überleben.

Das pT-Stadium im Resektat hatte im Gegensatz zum Tumorgrading im Resektat ($p = 0,605$) einen signifikanten Einfluss im PFS ($p < 0,001$).

Ein zusätzliches Carcinoma in situ hatte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,89$) zur Folge.

Blasenmanschette

Im PFS machte es keinen Unterschied, ob nephroureterektomierte Patienten eine Blasenmanschette erhielten oder nicht ($p = 0,071$).

Lasertherapie

Ob die Patienten eine Lasertherapie erhielten oder nicht, hatte Auswirkungen auf das PFS ($p < 0,001$). Patienten mit dem Behandlungsansatz der Lasertherapie zeigten ein medianes PFS von 9,9 Monaten (95 %-KI 4,3 – 15,6), während Patienten ohne Lasertherapie ein medianes PFS von 29,7 Monaten aufwiesen (95 %-KI 19,3 – 40,1).

Therapie mittels CyberKnife

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PFS ($p < 0,001$).

Patienten mit dem Behandlungsansatz CyberKnife zeigten ein medianes PFS von 9,9 Monaten (95 %-KI 2,3 – 17,5).

Wurde bei den Patienten eine lokale Tumorkontrolle durch das CyberKnife erreicht, lebten die Patienten im Median 9,9 Monate (95 %-KI 2,8 – 17,1) progressionsfrei. Konnte dagegen keine lokale Tumorkontrolle erreicht werden, lebten die Patienten im Median 6,7 Monate ohne Progression. Somit konnte bei lokaler Tumorkontrolle eine Progression um 3,2 Monate hinausgezögert werden.

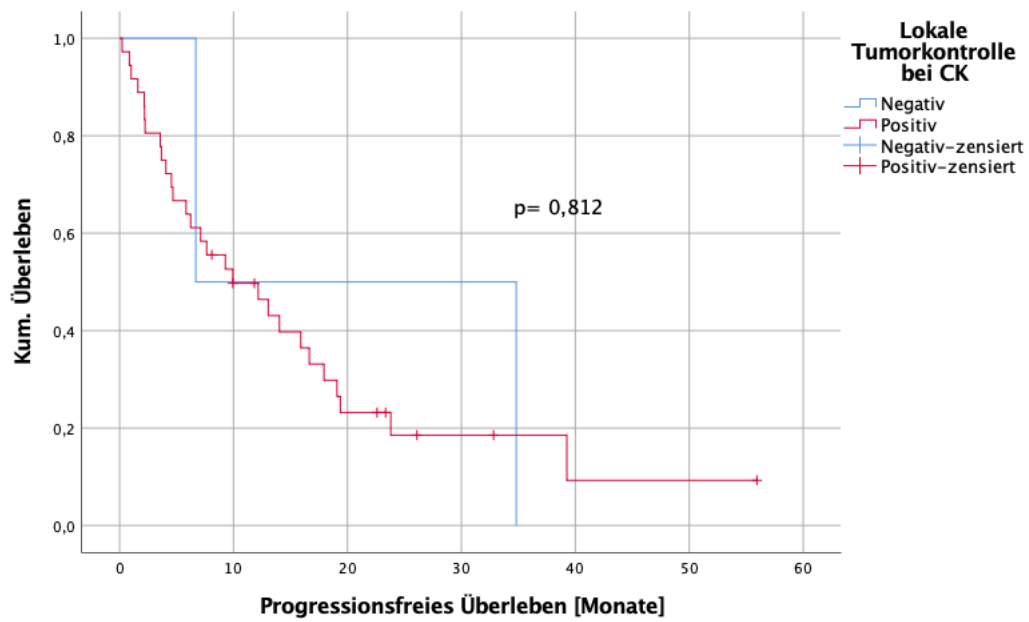


Abbildung 11: PFS bei lokaler Tumorkontrolle durch CyberKnife

Keine Therapie

Die 6 Patienten, die nur eine URS erhielten, zeigten ein medianes PFS von 31 Monaten.

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
NUX				
Ja	196	32,8	19,8 - 45,8	40,2
Nein	52	12,2	2,8 - 21,5	14
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
Blasenmanschette				
Ja	103	46	18,3 - 73,8	50,5
Nein	76	22,9	8,8 - 37	35,1
p-Wert (Log Rank)	0,071			
T-Stadium in NUX				
Ta	41	n.a.	n.a.	47,5
T1	21	n.a.	n.a.	57,1
T2	23	n.a.	n.a.	47,8
T3	87	n.a.	n.a.	32,9
T4	14	n.a.	n.a.	n.a.
Tumorfrees Resektat	7	n.a.	n.a.	57,1
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
Grading in NUX				
G1	27	44,7	13,2 - 76,1	53,8
G2	40	32,9	10,6 - 55,1	43,6
G3	118	24,9	11,2 - 38,6	33,3
p-Wert (Log Rank)	0,605			

Tabelle 51: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI	2-JÜR [%]
Cis in NUX				
Ja	26	29,4	0,3 - 58,4	41,7
Nein	161	32,7	20,4 - 45,1	39,1
p-Wert (Log Rank)	0,89			
Laser				
Ja	21	9,9	4,3 - 15,6	9,5
Nein	227	29,7	19,3 - 40,1	37,2
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
CyberKnife				
Ja	42	9,9	2,3 - 17,5	15
Nein	206	32,8	20,1 - 45,5	38,7
p-Wert (Log Rank)	<0,001			
Lokale Tumorkontr.				
Ja	37	9,9	2,8 - 17,1	11,1
Nein	2	6,7	n.a.	50
p-Wert (Log Rank)	0,812			
Therapie				
Ja	242	24,9	15,7 - 34,1	35,2
Nein	6	31	n.a.	16,7
p-Wert (Log Rank)	0,521			

Tabelle 52: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)

3.4. Multivariatanalyse

3.4.1. Gesamtüberleben

Gesamtkollektiv

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich drei Risikofaktoren mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben: die Tumorlokalisation im Harnleiter, ein ECOG Performance Status von 2 und der initiale Kreatininwert.

Einflussvariable	Referenz	p-Wert	HR	95 %-KI
Lokalisation Tumor	Niere	0,013	3,5	1,3 - 9,2
Kreatininwert		0,014	3,9	1,3 - 11,5
ECOG PS	0	0,006	6,7	1,7 - 25,7
Nikotin	Nie	0,161	2,7	0,7 – 11,3
Alter		0,12	1,0	0,9 – 1,1
Tumordurchmesser		0,796	1,0	0,9 – 1,0
CRP		0,903	0,9	0,8 – 1,2
Gewichtsverlust	Nein	0,06	2,6	0,9 – 7,3

Tabelle 53: Multivariatanalyse OS Gesamtkollektiv

NUX

Betrachtet man nur die nephroureterektomierten Patienten, so ergibt sich ein signifikanter Risikofaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben: keine Entnahme einer Blasenmanschette.

Einflussvariable	Referenz	p-Wert	HR	95 %-KI
Blasenmanschette	Ja	0,003	0,14	0,04 - 0,52
Nikotin	Nie	0,35	2,65	0,34 – 20,44
Kreatinin		0,8	0,74	0,08 – 7,0
CRP		0,06	1,18	0,99 – 1,41
Gewichtsverlust	Nein	0,11	6,49	0,66 – 63,81
ECOG PS	0	0,44	2,71	0,21 – 34,52
Tumordurchmesser		0,22	0,98	0,94 – 1,01
Alter		0,13	1,08	0,98 – 1,18
N	NO	0,735	2,64	0,01 – 734,13

Tabelle 54: Multivariatanalyse OS NUX

3.4.2. Progressionsfreies Überleben

Gesamtkollektiv

Für das progressionsfreie Überleben konnten im Gesamtkollektiv zwei signifikante Risikofaktoren eruiert werden: der initiale Kreatininwert und das Vorhandensein eines Blasenkarzinoms.

Einflussvariable	Referenz	p-Wert	HR	95 %-KI
Blasenkarzinom	Nein	0,002	2,4	1,4 - 4,1
Kreatininwert		0,004	1,7	1,2 - 2,5
Tumordurchmesser		0,184	1,0	0,99 – 1,02
Nikotin	Nie	0,105	0,6	0,3 – 1,1

Tabelle 55: Multivariatanalyse PFS Gesamtkollektiv

NUX

Zwei negative Einflussfaktoren waren in Bezug auf das PFS bei den nephroureterektomierten Patienten detektierbar: eine Mx-Situation und das Vorhandensein eines Blasenkarzinoms.

Einflussvariable	Referenz	p-Wert	HR	95 %-KI
Blasenkarzinom	Nein	0,023	2,3	1,1 - 4,9
Metastasen	M0	0,032	0,3	0,1 - 0,9
Alter		0,177	1,0	0,9 – 1,1
Tumordurchmesser		0,4	0,9	0,9 – 1,0
CRP		0,702	1,0	0,9 – 1,1
Kreatinin		0,220	1,8	0,7 – 4,5
Gewichtsverlust	Nein	0,17	2,1	0,7 – 6,3
Nikotin	Nie	0,709	0,8	0,3 – 2,5

Tabelle 56: Multivariatanalyse PFS NUX

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Univariate Analyse

Das Gesamtüberleben (OS) des Gesamtkollektivs betrug im Median 58,9 Monate. Nach 2 Jahren lebten noch 58,9 % der Patienten, nach 5 Jahren nur noch 31,9 %.

Verschiedene Variablen zeigten einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben, die im Rahmen der folgenden Ausführungen nochmals zusammengefasst werden.

Patienten, die älter als der Median waren (>70,9 Jahre), überlebten nur 37 Monate im Vergleich zu den Patienten, die jünger als 70,9 Jahre alt waren (83,6 Monate). Diejenigen Patienten, die einen ECOG PS von mindestens 2 hatten, zeigten ein geringeres Überleben als Patienten, die einen besseren Allgemeinzustand zum Diagnosezeitpunkt aufwiesen. Je höher die Anzahl der Bellmunt Risikofaktoren, ein desto geringeres Überleben zeigten die Patienten. Patienten mit Untergewicht und Adipositas permagna wiesen ein geringeres Überleben auf als normalgewichtige Patienten.

Nichtraucher zeigten mit 61,9 Monaten ein deutlich längeres Überleben als ehemalige Raucher (46,7 Monate).

Wiesen die Patienten einen Gewichtsverlust auf, so verkürzte sich das Überleben von 70,2 Monate auf 24,9 Monate.

Betrachtet man die Laborparameter, so hatten Patienten mit einem initialen Kreatininwert von >2 mg/dl, sowie Patienten mit einem erhöhten C-reaktiven Protein ein geringeres Überleben. War der Tumor in der Niere lokalisiert, verbesserte dies die Überlebenszeit im Gegensatz zu der Lokalisation im Harnleiter. Ein begleitendes Carcinoma in situ reduzierte das OS von 66,8 auf 33,4 Monate. Patienten mit einem high_grade Tumor und/oder Metastasen zeigten ein geringeres Überleben. Auch eine N1-Situation verbesserte die Überlebenszeit nicht.

Einen deutlichen Unterschied machte ebenso das Vorhandensein eines Residualtumors mit einem medianen Überleben von nur 11,6 Monaten im Vergleich zu einer R0-Situation (66,8 Monate). Bekamen die Patienten eine Nephroureterektomie als Therapieansatz, so verlängerte sich die Überlebenszeit

fast auf das Doppelte und weiter darüber hinaus, wenn eine Blasenmanschette entnommen wurde.

Das progressionsfreie mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 24,9 Monaten. Knapp über die Hälfte der Patienten hatten über den Beobachtungszeitraum einen Progress zu verzeichnen. Nach 2 Jahren wiesen nur 34,7 % der Patienten keine Progression auf.

Auch hier konnten einige negative Faktoren hinsichtlich der Progression beobachtet werden. Dazu zählten der ECOG PS, die Bellmunt Risikofaktoren, Nikotinkonsum, ein Blasenkarzinom, das T-Stadium in der URS und die Laborparameter Kreatinin und C-reaktives Protein.

Multivariate Analyse

Hinsichtlich des OS konnten im Gesamtkollektiv drei negative Einflussfaktoren festgestellt werden: die Tumorlokalisation im Harnleiter, ECOG PS 2 und der initiale Kreatininwert.

Bei Betrachtung der NUX-Patienten war ein Einflussfaktor festzustellen: die Nichtentnahme einer Blasenmanschette.

Negative Einflussfaktoren des PFS beim Gesamtkollektiv waren der initiale Kreatininwert und das Vorhandensein eines Blasenkarzinoms.

Bei den NUX Patienten wurden zwei negative Einflussfaktoren hinsichtlich des PFS eruiert: eine Mx-Situation und das Vorhandensein eines Blasenkarzinoms.

Therapieansprechen CyberKnife

Die lokale Tumorkontrollrate bei den CyberKnife behandelten Patienten betrug 94,9 %. Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich so von 39,4 Monate auf 46,7 Monate, gleichzeitig konnte eine Progression um 3,2 Monate hinausgezögert werden.

4. Diskussion

Eine Reihe von Studien haben das Outcome und die Risikofaktoren für das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes untersucht (siehe Tabelle 69/70). Diese unterscheiden sich vor allem hinsichtlich der untersuchten Patientenkollektive. So beschäftigten sich viele Studien nur mit dem Einfluss von tumorspezifischen Faktoren, wie die Tumorausbreitung, das Grading etc., während andere Studien auch demographische Faktoren wie Alter, Geschlecht, ECOG Performance Statuts, Nikotinkonsum etc. berücksichtigten. Besonders bei den demographischen Einflussfaktoren zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse, so dass sich diese noch nicht als unabhängige Prognosefaktoren in Bezug auf das UTUC in der Literatur etablieren konnten [19].

Das Standardprozedere bei UTUC ist die radikale Nephroureterektomie mit Entnahme einer ipsilateralen Blasenmanschette [66]. Trotz radikaler Chirurgie und die Möglichkeit der frühen Detektion durch bildgebende und endoskopische Verfahren ist die Progressionsrate sehr hoch, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem UTUC [67, 68].

Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erkrankung nur noch eine Niere aufweisen, droht bei NUX der übrig verbliebenen Niere die Dialysepflichtigkeit und somit eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität. Seit es die Möglichkeit der Therapieform mit CyberKnife gibt, kann die Niere bei Tumorbefall erhalten und somit die Dialysepflichtigkeit verhindert werden [63].

4.1. Diskussion der Methoden

Der analysierte Datensatz enthält ein Patientenkollektiv von 231 Patienten, welches im Vergleich zur übrigen Literatur einen relativ großen Umfang darstellt. Es wurden alle Patienten aufgenommen, die histologisch ein Urothelkarzinom des oberen Harntraktes aufwiesen. Ausschlusskriterien existierten nicht, so dass ein realistischer Überblick über das Kollektiv gegeben war.

Das Follow Up der Patienten erstreckte sich über die Jahre 2005 – 2019. Somit lag ein sehr langer Beobachtungszeitraum von 14 Jahren vor.

In der vorliegenden Analyse wurden verschiedenen Therapieansätze hinsichtlich des Outcomes berücksichtigt.

Eine Limitation der Studie war, dass hier eine retrospektive Analyse vorgenommen wurde. Die Daten lagen teilweise unvollständig vor und konnten

nicht mehr erhoben werden. Einen weiteren Nachteil stellte der Aspekt dar, dass im Vergleich zum Gesamtkollektiv die einzelnen Patientengruppen weniger Fallzahlen aufwiesen und somit nur eingeschränkte Ergebnisse erhoben werden konnten.

Die Patienten wurden zwar im Klinikum Großhadern therapiert, allerdings waren nicht alle Patienten zur Nachsorge dort, sondern bei ihren weiterbehandelnden Fachärzten. Die lückenlose Dokumentation der Nachsorge gestaltete sich dadurch schwieriger.

Eine Randomisierung des Kollektivs war aufgrund der retrospektiven Erhebung nicht möglich.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs betrug 58,9 Monate (95 %-KI 46,2 – 71,5). Die 2- und 5-JÜR lagen bei 58,9 % und 31,9 %, bei einem medianen Follow Up von 34,5 Monaten. Als unabhängige Prognosefaktoren war in der Multivariatanalyse die Tumorlokalisation, der ECOG Performance Status und der initiale Kreatininwert zu eruieren.

Berücksichtigt man nur die nephroureterektomierten Patienten, so ließ sich die Blasenmanschette als unabhängiger Prognosefaktor herausfiltern. In dieser Gruppe war ein medianes OS von 65,6 Monaten zu beobachten. Die 2- und 5-JÜR betrugen 62,2 % und 37,2 %, bei einem medianen Follow Up von 39 Monaten.

Im tumorspezifischen Überleben (CSS) verzeichnete das betrachtete Kollektiv ein medianes Überleben von 17,9 Monaten. Die 2-JÜR und 5-JÜR lagen bei 38 % und 9,5 %.

Rink et al wiesen in einer retrospektiven Studie mit 285 Patienten, welche alle eine NUX erhalten hatten, eine 5-JÜR von 42 % auf. Das mediane Follow Up lag bei 30 Monaten. Als unabhängige Prognosefaktoren filterten sie pT, pN, Ln, perioperative Bluttransfusion und eine adjuvante Chemotherapie heraus [69].

Youssef et al untersuchten in ihrer Studie 586 Patienten mit nicht-metastasiertem high_grade Tumor, welche alle eine NUX erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Systemtherapie erhalten haben.

Als unabhängige Prognosefaktoren in Bezug auf das tumorspezifische Überleben konnten folgende unabhängige Prognosefaktoren detektiert werden: pT, Architektur, LVI und Lymphadenektomie, kurz genannt TALL.

Die Autoren beschrieben TALL als eine Art Vorhersagetool für das Outcome von Patienten mit nicht-metastasiertem UTUC nach NUX und bildeten vier Risikogruppen. Je höher der TALL-Wert, desto schlechtere 5-JÜR konnten in Bezug auf das tumorspezifische Überleben beobachtet werden [70].

Kim et al hatten in ihrem Kollektiv 277 Patienten mit nicht-metastasiertem UTUC und radikaler Nephroureterektomie. In Bezug auf das tumorspezifische Überleben konnten pT, LVI, Blasenmanschette und die Leukozyten/Neutrophilen Ratio als unabhängige Prognosefaktoren eruiert werden [71].

Fujita et al untersuchten 357 Patienten retrospektiv, welche eine NUX erhalten hatten. In der univariaten Analyse konnten cT, Hb, CRP, Natrium und Albumin als Einflussfaktoren festgestellt werden. Multivariat waren zwei unabhängige Prognosefaktoren zu verzeichnen: der präoperative Natriumwert sowie Hämoglobin. Niedrige initiale Laborwerte waren mit einem schlechteren tumorspezifischen Outcome assoziiert [72].

Jeldres et al erstellten erstmals, bezüglich des CSS, ein postoperatives Nomogramm, welches in der multivariaten Analyse folgende Parameter als unabhängige Prognosefaktoren inkludierte: Alter, pT, pN und Grading. In ihrer Studie beobachteten sie 2959 Patienten, die eine NUX mit oder ohne Blasenmanschette erhalten hatten [73].

Einfluss von patientenspezifischen Faktoren

In vorliegender Arbeit hatte das Alter des Patienten einen Einfluss auf das Überleben ($p = 0,001$). So wiesen Patienten älter als 70 Jahre ein geringeres medianes Überleben auf (37 Monate vs. 83,6 Monate).

Dies deckt sich mit Ploussard et al, welche in einem Review 3544 NUX-Patienten untersuchten und einen signifikanten Unterschied im Überleben ($p < 0,001$) feststellten. Hier lag das mediane Alter bei 70 Jahren. Die Patienten über 70 Jahre wiesen ein geringeres Überleben mit 55,9 Monaten auf vs. 69,3 Monate [68].

Bei uns konnte das Geschlecht nicht als beeinflussender Faktor auf das Überleben identifiziert werden. Shariat et al konnten allerdings eine Assoziation

mit fortgeschrittenem Alter und dem weiblichen Geschlecht nachweisen [21], ebenso wie Chromecki et al [74]. Auch in unserem Patientenkollektiv ist zu erkennen, dass das weibliche Geschlecht häufiger in der älteren Patientengruppe (> 70,9 Jahre) vertreten ist. Das männliche Geschlecht ist hingegen in beiden Altersgruppen fast zu gleichen Teilen zu finden (vgl. Abbildung 13).

In vielen Studien zeigte sich, genau wie in unserem Kollektiv, der Einfluss des ECOG PS auf das Gesamtüberleben ($p < 0,001$). In der Multivariatanalyse konnte der ECOG PS als unabhängiger Prognosefaktor im Gesamtüberleben herausgefiltert werden (HR 6,7 $p = 0,006$).

Martinez-Salamanca et al stellten dies ebenfalls in einer Studie mit 427 Patienten fest. Dort hatten Patienten mit einem ECOG von 0 eine 5-JÜR von 68,5 %, während Patienten mit einem ECOG gleich/größer 1 eine erwartete 5-JÜR von 51,4 % aufwiesen. Auch in der Multivariatanalyse konnten sie den Performance Status als unabhängigen Prognosefaktor nachweisen (HR 1,5, $p = 0,03$), [75].

Bellmunt et al beschrieben erstmals in einer Studie mit 370 Patienten mit metastasiertem UTUC 3 Risikofaktoren (RF), die als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden konnten. Hier war das mediane OS 14,2 Monate (kein RF) vs. 3,8 Monate (2 RF), [42].

Dies stellten wir ebenso in der univariaten Analyse fest ($p < 0,001$). So wiesen Patienten mit keinem Bellmunt Risikofaktor ein medianes OS von 73,8 Monaten auf, vs. 17,4 Monate bei 2 Risikofaktoren.

Betrachtet man die zwei Kollektive, fällt auf, dass in der Studie von Bellmunt et al nur Patienten mit einem metastasierten UTUC inkludiert waren, wohingegen unser Kollektiv aus nicht-metastasierten und metastasierten UTUC-Patienten bestand. Dadurch zeigen wir, dass die Bellmunt Risikofaktoren, welche initial ein prognostisches Tool für metastasierte Patienten darstellen sollte, auch für nicht-metastasierte Patienten angewendet werden kann und somit eine signifikante Aussage bezüglich der Prognose im Overall Survival getroffen werden kann.

In unserem Patientenkollektiv wiesen Patienten mit Untergewicht oder Adipositas permagna ein signifikant geringeres Überleben auf ($p = 0,016$), wobei Patienten mit einem BMI von 30 - 34,9 das höchste Überleben mit 82 Monaten zeigten. Bei Ehdaie et al, welche 520 nephroureterektomierte Patienten retrospektiv untersuchten, ging ein BMI von über 30 mit einem verringerten Outcome einher. Dies könnte dadurch verursacht sein, dass Adipositas mit schlechteren

Tumorfaktoren, wie infiltrierender Tumorarchitektur und lymphovaskulärer Invasion assoziiert ist [35].

Simsir et al zeigten bei 105 Patienten, die eine NUX erhielten, dass Raucher höhere Progressionsraten in der Blase aufwiesen und eine höhere tumorspezifische Mortalität hatten [23]. Auch in unserem Kollektiv hatten Patienten, welche rauchen, ein verkürztes Overall Survival ($p=0,011$). Zeigten die Patienten eine Nikotinkarenz von mehr als 10 Jahren, so besaßen sie ein ähnliches Outcome im OS wie Nichtraucher (vgl. Abbildung 9). Dies stellten auch Rink et al fest [24].

Im Log Rank Test war bei unseren Patienten mit Gewichtsverlust ein signifikanter Unterschied im Überleben ($p=0,01$) nachzuweisen. Dies wurde außerdem in der univariaten Analyse bestätigt. In einer retrospektiven Studie von Inman et al mit 168 Patienten, konnte in der Cox Regressions Analyse Gewichtsverlust als negativer Prognosefaktor in Bezug auf das OS detektiert werden ($p=0,007$, HR 1,89, 95 %-KI 1,19 – 3,00), [11].

Ebenso Raman et al stellten den Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und höherem Tumorstadium und somit schlechterem Outcome fest [13].

In vorliegender retrospektiver Studie fanden wir bei Patienten mit Harnstau keinen Nachteil im Überleben. Cho et al zeigten, dass Patienten mit UTUC im Harnleiter und höhergradigem Harnstau ein höheres Tumorstadium aufwiesen [76]. Brien et al und Ito et al belegten, dass beide Lokalisationen, der Tumor im Harnleiter sowie im Nierenbecken, ein höheres Tumorstadium bei Harnstau aufweisen [14, 77].

Einfluss von laborspezifischen Faktoren

Sowohl der initiale Kreatininwert als auch das C-reaktive Protein hatten einen signifikanten Einfluss auf das Overall Survival. Der initiale Kreatininwert konnte bei uns als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des OS herausgefiltert werden (HR 3,9).

Nishikawa et al kamen in ihrer Studie mit 135 Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis. Außer dem CRP-Wert korrelierten hier auch der De Ritis Quotient (GOT/GPT) sowie die Neutrophilen-Lymphozyten Ratio (NLR) mit einer Progression in der Blase. Der De Ritis Quotient und die NLR waren in der Multivariatanalyse als unabhängige Prognosefaktoren angegeben [78].

Eine Auswertung konnte in unserem Kollektiv aufgrund von fehlenden Werten zu Transaminasen, Neutrophilen und Lymphozyten nicht vorgenommen werden. Bei Sonpavde et al konnte das C-reaktive Protein nicht als Prognosefaktor evaluiert werden. Als unabhängige Prognosefaktoren für das fortgeschrittene UTUC wurden ECOG PS, Lebermetastasen, Hämoglobin, Albumin und das Zeitintervall einer vorherigen Chemotherapie festgestellt [79].

Einfluss tumorspezifischer Faktoren

Eine Multifokalität und die Tumorlokalisierung im Harnleiter gehen in der Literatur oft mit einem schlechteren Outcome einher. Auch in unserem Kollektiv hatte dies einen signifikanten Einfluss. So lebten Patienten mit einem multifokalen Tumor fast 40 Monate weniger als die Patienten, die den Tumorbefall nur in der Niere hatten.

Ouzzane et al veröffentlichten dasselbe Ergebnis in ihrer Studie mit 609 Patienten. Multifokale Tumore waren mit einem schlechteren Tumorstadium und höherem Grading assoziiert [27].

In der Multivariatanalyse wurde in unserem Kollektiv die Tumorlokalisierung im Harnleiter als unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das Overall Survival herauskristallisiert (HR 3,5).

Ebenso Williams et al, welche ein Kollektiv von 1029 Patienten untersuchten, kamen zu dem gleichen Ergebnis [29].

Die Infiltrationstiefe (T-Stadium) in der bioptischen URS war in unserem Kollektiv nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert, ganz im Gegensatz zur Infiltrationstiefe im Nierenresektat. Dies lag vermutlich daran, dass ein höheres T-Stadium in der URS histologisch nicht erkannt wurde. Leider lagen nur zu 18,4 % übereinstimmende Ergebnisse in der Infiltrationstiefe des Tumors zwischen Biopsie und Resektat vor. Die Sensitivität lag bei 8,8 %, die Spezifität bei 97 %. Dies bedeutet, dass eine Biopsie mittels URS hinsichtlich der Infiltrationstiefe keinen Mehrwert für die Therapieplanung darstellt, sondern lediglich einen Unterschied zwischen benignem und malignem Gewebe macht. Der Eingriff mittels URS ist zwar weniger invasiv als die NUX, stellt aber dennoch auch perioperative Risiken dar.

Folgender weiterer Aspekt lässt momentan am Mehrwert der URS zweifeln: in einer Studie von Smith et al wurden 65 Patienten mit zwei oder mehr Biopsien

(in einem medianen Abstand von 6 Wochen) untersucht. Bezüglich der Infiltrationstiefe veränderte sich das T-Stadium bei 38 % der Biopsien und der Kerngrad bei 37 % der Biopsien. Insgesamt waren 43 % der Patienten (n=24) unterklassifiziert worden durch die erste Biopsie [80].

Auch in unserem Kollektiv zeigten sich hinsichtlich des Kerngrades nur zu 65 % identische Ergebnisse zwischen URS und Resektat. Die Sensitivität lag bei 77 %, die Spezifität bei 65 %.

Weitere Studien sind notwendig um den Nutzen der URS bei vermeintlich geringer Aussagekraft kritisch zu überprüfen.

In den meisten Studien ist ein höheres pT-Stadium mit einem schlechteren Outcome assoziiert [5, 27, 81-91].

Vergleicht man T1/2 und T3/4 miteinander, so lebten die Patienten, die einen organüberschreitenden Tumor aufwiesen, um mehr als die Hälfte kürzer (T1 70,2 Monate, T2 86,7 Monate, T3 39,8 Monate, T4 12,7 Monate).

Bei Ploussard et al hatten Patienten mit pT2 nur ein medianes Überleben von 60,7 Monaten [68].

Mit der Literatur deckt sich außerdem, dass ein höherer Kerngrad mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [5, 11, 81, 83, 84, 86, 89].

Ploussard et al konnten ein relativ hohes medianes Überleben mit 58,4 Monaten bei Patienten mit high_grade Tumoren verzeichnen [68].

In unserer Studie lebten die Patienten mit einem high_grade Tumor nur 38,5 Monate.

Piereas et al untersuchten in ihrer Arbeitsgruppe retrospektiv 79 Patienten, welche eine Nephroureterektomie erhalten hatten und stellten in der univariaten und multivariaten Analyse fest, dass eine Tumorgöße über 4 cm ein unabhängiger Prognosefaktor bezüglich einer Intravesical Recurrence (IVR) ist (HR= 1,9). Patienten mit einem Tumordurchmesser von über 4 cm profitierten zudem von einer intravesikalen Instillationstherapie. Außerdem konnte ein begleitendes Carcinoma in situ als unabhängiger Prognosefaktor festgestellt werden (HR= 2,9) [92].

Ebenso Simone et al, welche 162 Patienten mit Nephroureterektomie untersuchten, konnten den Tumordurchmesser von über 3 cm in der multivariaten Analyse als unabhängigen Prognosefaktor für das metastasenfreie Überleben festhalten [93].

Ein begleitendes Carcinoma in situ hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, wenn es in der Biopsie der URS festgestellt wurde ($p=0,002$). Wurde es im Nierenresektat nach der NUX erkannt, so blieb dies ohne signifikante Auswirkungen ($p=0,847$).

Das Carcinoma in situ beschreibt eine Läsion des Urothels und der Basalmembran. Es hat präinvasives sowie invasives Potential und ist meist multifokal vorhanden.

Eine Erklärung wäre, dass Veränderungen im Urothel stattfinden, diese können direkt benachbart zum Primärtumor sein oder einen größeren Abstand zum Tumor aufweisen [92].

Otto et al untersuchten retrospektiv 772 Patienten. Davon hatten 88 Patienten ein begleitendes Cis und wiesen ein höheres pT-Stadium und Grading auf sowie eine lymphovaskuläre Invasion (alle Items $p<0,05$). Daher sollte in der Diagnostik auf ein begleitendes Cis geachtet werden, diese Patienten benötigen unter Umständen einen radikaleren Therapieplan [94].

Wurden intraoperativ Metastasen festgestellt, beeinflusste dies das Outcome wesentlich ($p=0,005$). Die 5-JÜR lag bei Vorhandensein von Metastasen bei nur 15 % vs 34,8 %. Bisher konnte in keiner Studie das Vorhandensein von Metastasen als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden.

Lagen Lymphknotenmetastasen vor, hatte dies einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Eine N0-Situation hatte bei unseren Patienten ein medianes Überleben von 91,5 Monaten zur Folge, wohingegen Patienten mit N1 nur 15,3 Monate lebten. In der Literatur existieren keine Studien, die belegen, dass Lymphknotenmetastasen als unabhängige Prognosefaktoren für das OS gelten, ganz im Gegensatz zum PFS.

Allerdings belegen verschiedene Studien, dass Lymphknotenmetastasen mit Nikotinkonsum [24, 25], Harnstau [47, 95], begleitendem Cis [94, 96], lymphovaskulärer Invasion [97] und multifokalem Tumor [28, 95, 98] assoziiert sind.

Auch das Vorhandensein eines Residualtumors hatte signifikante Auswirkungen auf das OS ($p<0,001$).

Shibing et al konnten einen positiven Residualtumor in ihrer Studie mit 795 Patienten als unabhängigen Prognosefaktor ($HR=1,63$, $p=0,002$) in Bezug auf das Overall Survival detektieren. Darüber hinaus beschäftigten sie sich mit der Tumorgröße und stellten die Tumorgröße größer als 3 cm als unabhängigen

Prognosefaktor fest (HR 2,417, $p < 0,001$). Als weitere unabhängige Risikofaktoren wurden die Lokalisation, das Tumorstadium, Grading, Lymphknotenmetastasen sowie die Tumorarchitektur festgehalten [99].

Besonders neuere Studien konnten den Einfluss einer lymphovaskulären Invasion (LVI) als negativen Prädiktor des OS detektieren. Dies deckt sich auch mit unseren Ergebnissen. Zudem ist die LVI mit einem höheren pT-Stadium, Grading und Lymphknotenmetastasen assoziiert. Hurel et al zeigten in ihrer multizentrischen retrospektiven Studie mit 551 Patienten, welche alle mit einer NUX behandelt wurden, dass positive LVI ein unabhängiger Prognosefaktor (HR= 1,73 $p = 0,04$) des CSS darstellt [97].

Einfluss der Therapie

In der Literatur sind sehr wenige Studien vorhanden, die sich mit einem anderen Therapieansatz neben der Nephroureterektomie beschäftigen. In unserer Studie wurden auch Patienten berücksichtigt, die als primären Ansatz eine Lasertherapie oder CyberKnife erhielten.

Nichtsdestotrotz hatten wir einen signifikanten Unterschied ($p = 0,019$) im medianen Gesamtüberleben zugunsten der NUX-Patienten zu verzeichnen (65,6 Monate vs. 33,4 Monate).

Einige wenige Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss der Ureteronoskopie hinsichtlich des Outcomes. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben ($p = 0,167$) oder im progressionsfreien Überleben ($p = 0,283$) festhalten.

Shiraishi et al untersuchten 40 Patienten, die eine Biopsie durch URS erhielten. Es konnten keine Komplikationen festgestellt werden. Laut Shiraishi et al stellt die URS eine sichere und akkurate diagnostische und therapeutische Maßnahme dar und eine NUX kann bei low_grade Tumoren zunächst hinten angestellt werden [100].

Marchioni et al untersuchten in ihrem Review 2382 Patienten aus 6 verschiedenen Studien, von denen 765 Patienten zuvor eine diagnostische URS erhielten. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Durchführung einer URS und einem Blasenprogress feststellen [44].

Dies konnten wir in unserem Kollektiv nicht bestätigen (Chi-Test $p = 0,929$).

Guo et al beschäftigten sich in ihrem Review auch mit dem Einfluss der URS auf das Outcome. Es wurden 8 Studien mit 3975 Patienten herangezogen. Es konnte kein signifikanter Einfluss auf das OS, CSS, RFS und MFS festgehalten werden [101].

Yoo et al untersuchten 387 Patienten, von denen 69 eine vorherige Biopsie durch URS erhielten. Für alle Patienten mit vorherigem Blasenkarzinom war dies ein Risikofaktor für eine Progression in der Blase sowie die Tumorlokalisation im Harnleiter. War der Tumor im Nierenbecken lokalisiert, stellte die vorherige Biopsie den einzigen Risikofaktor für Intravesical Recurrence (IVR) dar ($p=0,012$) [45].

Liu et al untersuchten in ihrem Review 3198 Patienten aus 9 inkludierten Studien. Die Durchführung einer URS bevor NUX ist ihren Ausführungen zufolge mit einem höheren Risiko einer IVR assoziiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Cancer specific Survival (CSS) und OS aufgezeigt werden [102].

In der Literatur existieren wenige Studien, die sich explizit mit dem Einfluss der Entnahme einer Blasenmanschette beschäftigen.

In unserer Studie konnten wir die Nichtentnahme als unabhängigen Risikofaktor eruieren. Bei den Patienten, bei denen im Rahmen der NUX eine Blasenmanschette entnommen wurde, zeigte sich fast ein doppelt so langes medianes Überleben mit 86,7 Monaten.

Der Nutzen eines längeren Überlebens sollte jeden Operateur dazu bewegen, trotz längeren operativen Zeitaufwands, eine Blasenmanschette zu entnehmen. Lughezzani et al untersuchten insgesamt 4210 Patienten mit NUX. Davon bekamen 2492 Patienten eine Blasenmanschette entnommen, 1718 Patienten nicht. Wurde keine Blasenmanschette entnommen, erhöhte dies die tumorspezifische Mortalität [103].

In unserer Studie wurde auch der Therapieansatz des CyberKnife berücksichtigt. Durch die Behandlung mit CyberKnife konnte eine Tumorkontrollrate von 95 % erzielt werden.

Staehler et al zeigten in ihrer Studie mit 40 Patienten, dass durch eine Behandlung mit CyberKnife eine Nephrektomie und Dialysepflichtigkeit verhindert werden konnte. Die lokale Tumorkontrollrate lag nach 9 Monaten bei 98 % [63].

Ein ähnliches Ergebnis zeigten Nair et al in ihrer Studie mit 3 Patienten, welche einen CyberKnife erhalten haben. Die lokale Tumorkontrollrate lag bei 100 %. Es waren keine akuten oder chronischen Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die Follow Up Zeit lag zwischen 12 und 15 Monaten, die Nierenfunktion konnte in allen Fällen erhalten werden [104].

Einen signifikanten Unterschied im OS machte die Gabe von Systemtherapie oder Bestrahlung. Diese Patienten hatten ein fortgeschrittenes UTUC mit Metastasierung und hatten von Grund auf ein schlechteres onkologisches Outcome.

Audenet et al beschäftigten sich in ihrem Review mit der Rolle der Chemotherapie als Behandlungsansatz für UTUC. Die Patienten wurden meist mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie behandelt, basierend auf einer Kombinationstherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin oder Gemcitabin und Cisplatin.

Beim metastasiertem UTUC war Vinflunin das Mittel der Wahl [59].

Bis 2016 war die Chemotherapie die einzige Therapieoption bei metastasiertem UTUC, so Jiang et al in ihrem Review zur Immuntherapie bei fortgeschrittenem UC. Eine Kombinationstherapie mit Cisplatin stellte den Standard da. Alternativ wurde Carboplatin verwendet, welches in seiner Effektivität dem Cisplatin unterlegen ist. Bei Platin Resistenz wurden Taxane oder Vinflunin eingesetzt.

Die Patienten in unserem Kollektiv erhielten fast zu gleichen Teilen eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und Carboplatin, kombiniert jeweils mit Gemcitabin. Ein längeres medianes OS war zugunsten der Kombinationstherapie mit Carboplatin zu verzeichnen (mOS 38,5 Monate vs. 33,4 Monate, $p < 0,001$), vgl. Tabelle 71.

Auch im PFS war ein längeres Überleben zugunsten einer Kombinationstherapie mit Carboplatin sichtbar (mPFS 18,8 Monate vs. 11,1 Monate, $p = 2,09$), vgl. Tabelle 71.

Die Behandlung des fortgeschrittenen UC wurde durch die Entwicklung der Checkpoint-Inhibitoren wesentlich erweitert. Besonders Pembrolizumab weist ein besseres Outcome von 3 Monaten im medianen Gesamtüberleben auf. Checkpoint-Inhibitoren spielen auch eine große Rolle in der Erstlinien-Therapie, besonders wenn die Patienten nicht mit Cisplatin behandelt werden können [105].

Bellmunt et al verglichen in ihrer Open-label Phase 3 Trial Studie bei 542 Patienten den Unterschied zwischen herkömmlicher Chemotherapie und Pembrolizumab. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die zuvor eine platinumbasierte Chemotherapie erhielten und danach einen Progress bekamen.

Endpunkte der Studie waren das mediane OS und PFS.

Die Patienten in der Gruppe mit Pembrolizumab hatten ein medianes OS von 10,3 Monaten. Die Patienten, die eine Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin erhalten haben, lebten nur 7,4 Monate. Es konnte kein signifikanter Unterschied im medianen PFS erhoben werden [106].

Die Patienten in unserem Kollektiv zeigten bei Behandlung mit Pembrolizumab ein medianes OS von 36,1 Monaten, bei Behandlung mit Vinflunin lebten die Patienten im Median 20 Monate, vgl. Tabelle 71.

Betrachtet man das PFS, zeigte Nivolumab das längste progressionsfreie Überleben mit 18,9 Monaten. Die Patienten, welche Vinflunin erhielten hatten ein progressionsfreies Überleben von 9,1 Monaten, vgl Tabelle 71.

Ciccarese et al untersuchten in ihrem Review 2451 Patienten aus 7 randomisierten kontrollierten Studien. Auch hier zeigte die Chemotherapie mit Vinflunin kein verlängertes PFS ($p=0,56$) und Overall Survival ($p=0,87$), [107].

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS im Gesamtkollektiv lag bei 24,9 Monaten. Die 2-JÜR und 5-JÜR bezüglich des PFS betrugen 34,7 % und 15,9 %.

In der Gruppe der NUX-Patienten lag das mediane PFS bei 32,8 Monaten.

Als unabhängige Prognosefaktoren konnten wir im Gesamtkollektiv das Vorhandensein eines Blasenkarzinoms sowie den initialen Kreatininwert identifizieren. In der Gruppe der NUX-Patienten waren die unabhängigen Prognosefaktoren das Vorliegen eines Blasenkarzinom und Metastasen.

Bolenz et al untersuchten 432 Patienten, die eine NUX mit Lymphadenektomie erhielten. Davon hatten 135 Patienten Lymphknotenmetastasen, welche zu 68 % einen Progress aufwiesen. Nach 5 Jahren hatten nur 4 % der Patienten keinen Progress zu verzeichnen. In der multivariaten Analyse wurde als unabhängiger Prognosefaktor das Tumorstadium beobachtet [108].

Bei Cha et al wurden die Tumorausbreitung, Lymphknotenmetastasen und ein begleitendes Cis als unabhängige Prognosefaktoren detektiert. Von 2244 Patienten, welche alle durch eine NUX behandelt wurden, hatten 22,3 % eine Progression [109].

Colin et al untersuchten das metastasenfreie Überleben bei 151 Patienten. Nach 2 Jahren hatten 69 % keine Metastasen zu verzeichnen. Nach 5 Jahren hatten über die Hälfte der Patienten (54 %) keine Metastasen bekommen.

pT3 und die Lokalisation im Harnleiter waren hier unabhängige Prognosefaktoren [110].

Das Vorhandensein eines syn- oder metachronen Blasenkarzinoms ist in der Literatur immer wieder mit einem Krankheitsprogress, besonders in der Blase, assoziiert. Auch wir konnten dies als unabhängigen Prognosefaktor in Bezug auf eine Progression evaluieren.

Pignot et al inkludierten 662 Patienten in ihrer retrospektiven Studie. 83 Patienten wiesen ein metachrones Blasenkarzinom auf und 62 Patienten hatten ein synchrones Blasenkarzinom vorzuweisen. Bei 75 Patienten lagen beide Fälle vor.

Pignot zeigte, dass ein metachrones Blasenkarzinom weniger bei dem weiblichen Geschlecht sowie Nichtrauchern vorhanden war.

Im Allgemeinen hatten Patienten mit einem Blasenkarzinom eine häufigere Tumorlokalisierung im Harnleiter als in der Niere.

Pignot detektierte ebenfalls ein syn- oder metachrones Blasenkarzinom als unabhängige Prognosefaktoren für ein Rezidiv in der Blase [111].

4.3. Schlussfolgerung

Trotz der retrospektiven und unizentrischen Limitationen unserer Studie sind die Ergebnisse mit den Ergebnissen von anderen Arbeitsgruppen vergleichbar.

Die unabhängigen Prognosefaktoren, welche wir mit der Multivariatanalyse erurieren konnten, sind ähnlich mit jenen aus der Literatur. Der Vorteil unseres Kollektivs war, dass auch andere Therapieoptionen als die Nephroureterektomie berücksichtigt wurden und wir somit einen Vergleich der verschiedenen Interventionen vornehmen konnten.

Das CyberKnife wurde als interessante Therapieoption identifiziert. Weitere Studien sind nötig, um den Langzeiteffekt dieser Behandlungsmethode zu evaluieren.

5. Zusammenfassung

In unserer retrospektiven Studie untersuchten wir das Outcome von 231 Patienten mit der Diagnose eines Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes.

Es wurden alle Patienten inkludiert, die zwischen 2005 und 2019 in der urologischen Poliklinik und Klinik Großhadern behandelt wurden. Einschlusskriterium war die histologische Sicherung der Diagnose. Das Follow Up erstreckte sich bis März 2019.

Es wurden verschiedene Variablen wie patientenbezogene, tumorbezogene, laborchemische und therapiebezogene Parameter untersucht.

Neben der deskriptiven Statistik mit absoluten und relativen Zahlen und Median- und Mittelwerten untersuchten wir zuerst die Parameter univariat. Danach erfolgte zur Identifizierung der unabhängigen Prognosefaktoren eine multivariate Analyse mittels Cox-Modell. Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben sowie das Overall Survival.

Das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs betrug 58,9 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 24,9 Monaten.

Als unabhängige Prognosefaktoren konnten wir im Overall Survival des Gesamtkollektivs die Tumorlokalisation im Harnleiter, den ECOG Performance Status und den initialen Kreatininwert aufzeigen.

Bei ausschließlicher Betrachtung der nephroureterektomierten Patienten hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens, war die Nichtentnahme einer Blasenmanschette ein negativer Risikofaktor.

Im progressionsfreien Überleben des Gesamtkollektivs konnten das Vorhandensein eines Blasenkarzinoms und der initiale Kreatininwert als unabhängige Prognosefaktoren detektiert werden. Bei den nephroureterektomierten Patienten waren es ebenso das Vorliegen eines Blasenkarzinoms und das Vorhandensein von Metastasen.

Ein Vorteil von unserer Studie bestand darin, dass mehrere Therapieansätze berücksichtigt wurden. Neben der Nephroureterektomie wurden die Patienten auch mittels Lasertherapie und CyberKnife behandelt.

Ein wesentlicher Vorteil von CyberKnife ist der Erhalt der Niere und die Gewährleistung der Lebensqualität. Die lokale Tumorkontrollrate lag bei 95 %.

Prospektive randomisierte Studien sind nötig, um den Langzeiteffekt des CyberKnife sowie der Therapie mit Checkpoint Inhibitoren zu untersuchen.

6. Anhang

6.1. Tabellen

Variable	Nux [n (%)]	Keine Nux [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	94 (48)	26 (50)	p= 0,793
> Median	102 (52)	26 (50)	
Geschlecht			
männlich	129 (65,8)	45 (86,5)	p= 0,004
weiblich	67 (34,2)	7 (13,5)	
BMI			
<18,5	3 (1,6)	0 (0)	p= 0,14
18,5 - 24,9	61 (33,2)	2 (8,7)	
25 - 29,9	87 (47,3)	17 (73,9)	
30 - 34,9	26 (14,1)	4 (17,4)	
35 - 39,9	6 (3,3)	0 (0)	
>40	1 (0,5)	0 (0)	
ECOG PS			
0	72 (40,2)	13 (50)	p= 0,817
1	50 (27,9)	6 (23,1)	
2	47 (26,3)	6 (23,1)	
3	10 (5,6)	1 (3,8)	
Bellmunt RF			
0	78 (40)	25 (59,5)	p= 0,007
1	96 (49,2)	14 (33,3)	
2	20 (10,3)	1 (2,4)	
3	1 (0,5)	2 (4,8)	
Nikotin			
Nie	101 (56,4)	4 (16)	p< 0,001
Aktuell	43 (24)	9 (36)	
Ex-Nikotin	35 (19,6)	12 (48)	
Einzelniere			
Ja	0 (0)	27 (52,9)	p< 0,001
Nein	196 (100)	24 (47,1)	
Lost Function			
Ja	19 (9,8)	10 (19,2)	p= 0,061
Nein	175 (90,2)	42 (80,8)	
Blasenkarzinom			
Ja	94 (48)	41 (82)	p< 0,001
Nein	102 (52)	9 (18)	

Tabelle 57: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephroureterektomie

Variable	Nux [n (%)]	Keine Nux [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Auftreten BC			
Metachron	81 (88)	39 (95,1)	p= 0,204
Synchron	11 (12)	2 (4,9)	
Makrohämaturie			
Ja	118 (61,1)	15 (57,5)	p= 0,735
Nein	75 (38,9)	11 (42,3)	
Harnstau			
Ja	60 (31,6)	7 (33,3)	p= 0,870
Nein	130 (68,4)	14 (66,7)	
Gewichtsverlust			
Ja	28 (15,2)	3 (17,6)	p= 0,791
Nein	156 (84,8)	14 (82,4)	
Grading URS			
low_grade	46 (41,1)	19 (61,3)	p= 0,015
high_grade	66 (58,9)	12 (38,7)	
T-Stadium URS			
Tx	9 (6,6)	3 (9,1)	p= 0,275
Ta	58 (42,3)	18 (54,5)	
T1-T2	27 (19,7)	7 (21,2)	
T3-T4	1 (0,7)	0 (0)	
Cis URS			
Ja	23 (21,9)	7 (25,9)	p= 0,657
Nein	82 (78,1)	20 (74,1)	
Tumorlokalisation			
Niere	113 (58,2)	36 (70,6)	p= 0,155
Harnleiter	46 (23,7)	6 (11,8)	
Niere und Harnleiter	35 (18)	9 (17,6)	
Tumorseite			
Rechts	94 (49,2)	31 (59,6)	p= 0,115
Links	95 (49,7)	19 (36,5)	
Bilateral	2 (1)	2 (3,8)	
Tumordurchmesser			
< 30 mm	49 (35,5)	9 (64,3)	p= 0,092
30 – 50 mm	57 (41,3)	4 (28,6)	
> 50 mm	32 (23,2)	1 (7,1)	
Kreatinin initial			
<1,3 mg/dl	94 (49,5)	11 (35,5)	p= 0,009
1,3 - 2 mg/dl	87 (45,8)	14 (45,2)	
>2 mg/dl	9 (4,7)	6 (19,4)	

Tabelle 58: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephroureterektomie (Fortsetzung)

Variable	Nux [n (%)]	Keine Nux [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Hb initial Mann			
<13 g/dl	46 (37,1)	8 (30,8)	p= 0,541
>13 g/dl	78 (62,9)	18 (69,2)	
Hb initial Frau			
<12 g/dl	26 (40,6)	3 (60)	p= 0,398
>12 g/dl	38 (59,4)	2 (40)	
CRP initial			
<1 mg/dl	111 (63,4)	20 (74,1)	p= 0,281
>1 mg/dl	64 (36,6)	7 (25,9)	
Systemtherapie			
Ja	40 (20,5)	10 (21,3)	p= 0,908
Nein	155 (79,5)	37 (78,7)	
Bestrahlung			
Ja	16 (8,2)	5 (11,4)	p= 0,504
Nein	179 (91,8)	39 (88,6)	
CyberKnife			
Ja	3 (1,5)	39 (75)	p< 0,001
Nein	193 (98,5)	13 (25)	
Laser			
Ja	1 (0,5)	20 (38,5)	p< 0,001
Nein	195 (99,5)	32 (61,5)	

**Tabelle 59: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephroureterektomie
(Fortsetzung)**

Variable	Laser [n (%)]	Kein Laser [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	13 (61,9)	107 (47,1)	p= 0,195
> Median	8 (38,1)	120 (52,9)	
Geschlecht			
männlich	17 (81)	157 (69,2)	p= 0,259
weiblich	4 (19)	70 (30,8)	
BMI			
<18,5	0 (0)	3 (1,5)	p= 0,328
18,5 - 24,9	0 (0)	63 (32)	
25 - 29,9	8 (80)	96 (48,7)	
30 - 34,9	2 (20)	28 (14,2)	
35 - 39,9	0 (0)	6 (3)	
>40	0 (0)	1 (0,5)	
ECOG PS			
0	8 (66,7)	77 (39,9)	p= 0,243
1	3 (25)	53 (27,5)	
2	1 (8,3)	52 (26,9)	
3	0 (0)	11 (5,7)	
Bellmunt RF			
0	13 (72,2)	90 (41,1)	p= 0,068
1	5 (27,8)	105 (47,9)	
2	0 (0)	21 (9,6)	
3	0 (0)	3 (1,4)	
Nikotin			
Nie	3 (27,3)	102 (52,8)	p= 0,071
Aktuell	6 (54,5)	46 (23,8)	
Ex-Nikotin	2 (18,2)	45 (23,3)	
Einzelniere			
Ja	13 (61,9)	14 (6,2)	p< 0,001
Nein	8 (38,1)	212 (93,8)	
Lost Function			
Ja	4 (19)	25 (11,1)	p= 0,281
Nein	17 (81)	200 (88,9)	
Blasenkarzinom			
Ja	17 (81)	118 (52,4)	p= 0,012
Nein	4 (19)	107 (47,6)	
Auftreten BC			
Metachron	17 (100)	103 (88,8)	p= 0,146
Synchron	0 (0)	13 (11,2)	

Tabelle 60: Charakteristika der Patienten mit und ohne Lasertherapie

Variable	Laser [n (%)]	Kein Laser [n(%)]	Signifikanz (2-seitig)
Makrohämaturie			
Ja	8 (57,1)	125 (61)	p= 0,776
Nein	6 (42,9)	80 (39)	
Harnstau			
Ja	6 (50)	61 (30,7)	p= 0,162
Nein	6 (50)	138 (69,3)	
Gewichtsverlust			
Ja	1 (11,1)	30 (15,6)	p= 0,714
Nein	8 (88,9)	162 (84,4)	
Grading URS			
low_grade	13 (81,3)	52 (40,9)	p= 0,009
high_grade	3 (18,8)	75 (59,1)	
T-Stadium URS			
Tx	2 (11,8)	10 (6,5)	p= 0,361
Ta	12 (70,6)	64 (41,8)	
T1-T2	1 (5,9)	33 (21,6)	
T3-T4	0 (0)	1 (0,7)	
Cis URS			
Ja	1 (8,3)	29 (24,2)	p= 0,212
Nein	11 (91,7)	91 (75,8)	
Tumorlokalisation			
Niere	14 (70)	135 (60)	p= 0,439
Harnleiter	2 (10)	50 (22,2)	
Niere und Harnleiter	4 (20)	40 (17,8)	
Tumorseite			
Rechts	15 (71,4)	110 (49,5)	p= 0,149
Links	6 (28,6)	108 (48,6)	
Bilateral	0 (0)	4 (1,8)	
Tumordurchmesser			
< 30 mm	6 (75)	52 (36,1)	p= 0,07
30 – 50 mm	2 (25)	59 (41)	
> 50 mm	0 (0)	33 (22,9)	
Kreatinin initial			
<1,3 mg/dl	7 (43,8)	98 (47,8)	p= 0,01
1,3 - 2 mg/dl	5 (31,3)	96 (46,8)	
>2 mg/dl	4 (25)	11 (5,4)	
Hb initial Mann			
<13 g/dl	2 (16,7)	52 (37,7)	p= 0,146
>13 g/dl	10 (83,3)	86 (62,3)	
Hb initial Frau			
<12 g/dl	2 (50)	27 (41,5)	p= 0,739
>12 g/dl	2 (50)	38 (58,5)	

Tabelle 61: Charakteristika der Patienten mit und ohne Lasertherapie (Fortsetzung)

Variable	Laser [n (%)]	Kein Laser [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
CRP initial			
<1 mg/dl	9 (69,2)	122 (64,6)	p= 0,732
>1 mg/dl	4 (30,8)	67 (35,4)	
Systemtherapie			
Ja	1 (5,3)	49 (22)	p= 0,084
Nein	18 (94,7)	174 (78)	
Bestrahlung			
Ja	1 (5,3)	20 (9,1)	p= 0,572
Nein	18 (94,7)	200 (90,9)	
CyberKnife			
Ja	13 (61,9)	29 (12,8)	p< 0,001
Nein	8 (38,1)	198 (87,2)	
Nux			
Ja	1 (4,8)	195 (85,9)	p< 0,001
Nein	20 (95,2)	32 (14,1)	

Tabelle 62: Charakteristika der Patienten mit und ohne Lasertherapie (Fortsetzung)

Variable	CK [n (%)]	Kein CK [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	22 (52,4)	98 (47,6)	p= 0,57
> Median	20 (47,6)	108 (52,4)	
Geschlecht			
männlich	36 (85,7)	138 (67)	p= 0,016
weiblich	6 (14,3)	68 (33)	
BMI			
<18,5	0 (0)	3 (1,6)	p= 0,21
18,5 - 24,9	2 (9,5)	61 (32,8)	
25 - 29,9	14 (66,7)	90 (48,4)	
30 - 34,9	5 (23,8)	25 (13,4)	
35 - 39,9	0 (0)	6 (3,2)	
>40	0 (0)	1 (0,5)	
ECOG PS			
0	13 (59,1)	72 (39,3)	p= 0,27
1	5 (22,7)	51 (27,9)	
2	4 (18,2)	49 (26,8)	
3	0 (0)	11 (6)	

Tabelle 63: Charakteristika der Patienten mit und ohne CyberKnife

Variable	CK [n (%)]	Kein CK [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Bellmunt RF			
0	19 (59,4)	84 (41)	p= 0,104
1	13 (40,6)	97 (47,3)	
2	0 (0)	21 (10,2)	
3	0 (0)	3 (1,5)	
Nikotin			
Nie	3 (13,6)	102 (56)	p= 0,001
Aktuell	9 (40,9)	43 (23,6)	
Ehemals	10 (45,5)	37 (20,3)	
Einzelniere			
Ja	24 (58,5)	3 (1,5)	p< 0,001
Nein	17 (41,5)	203 (98,5)	
Lost Function			
Ja	8 (19)	21 (10,3)	p= 0,109
Nein	34 (81)	183 (89,7)	
Blasenkarzinom			
Ja	35 (85,4)	100 (48,8)	p< 0,001
Nein	6 (14,6)	105 (51,2)	
Auftreten BC			
Metachron	33 (94,3)	87 (88,8)	p= 0,346
Synchron	2 (5,7)	11 (11,2)	
Makrohämaturie			
Ja	12 (60)	121 (60,8)	p= 0,944
Nein	8 (40)	78 (39,2)	
Harnstau			
Ja	5 (33,3)	62 (31,6)	p= 0,892
Nein	10 (66,7)	134 (68,4)	
Gewichtsverlust			
Ja	1 (8,3)	30 (15,9)	p= 0,483
Nein	11 (91,7)	159 (84,1)	
Grading URS			
low_grade	16 (61,6)	49 (41,9)	p= 0,012
high_grade	10 (38,5)	68 (58,1)	
T-Stadium URS			
Tx	2 (6,9)	10 (7,1)	p= 0,057
Ta	15 (51,7)	61 (43,3)	
T1-T2	7 (24,1)	27 (19,1)	
T3-T4	1 (3,4)	0 (0)	
Cis URS			
Ja	5 (20,8)	25 (23,1)	p= 0,807
Nein	19 (79,2)	83 (76,9)	

Tabelle 64: Charakteristika der Patienten mit und ohne CyberKnife (Fortsetzung)

Variable	CK [n (%)]	Kein CK [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Tumorlokalisation			
Niere	32 (78)	117 (57,4)	p= 0,041
Harnleiter	4 (9,8)	48 (23,5)	
Niere und Harnleiter	5 (12,2)	39 (19,1)	
Tumorseite			
Rechts	21 (50)	104 (51,7)	p= 0,218
Links	19 (45,2)	95 (47,3)	
Bilateral	2 (4,8)	2 (1)	
Tumordurchmesser			
< 30 mm	9 (64,3)	49 (35,5)	p= 0,092
30 – 50 mm	4 (28,6)	57 (41,3)	
> 50 mm	1 (7,1)	32 (23,2)	
Kreatinin initial			
<1,3 mg/dl	7 (31,8)	98 (49,2)	p= <0,001
1,3 - 2 mg/dl	9 (40,9)	92 (46,2)	
>2 mg/dl	6 (27,3)	9 (4,5)	
Hb initial Mann			
<13 g/dl	7 (38,9)	47 (35,6)	p= 0,785
>13 g/dl	11 (61,1)	85 (64,4)	
Hb initial Frau			
<12 g/dl	2 (50)	27 (41,5)	p= 0,739
>12 g/dl	2 (50)	38 (58,5)	
CRP initial			
<1 mg/dl	16 (76,2)	115 (63,5)	p= 0,250
>1 mg/dl	5 (23,8)	66 (36,5)	
Systemtherapie			
Ja	7 (18,9)	43 (21)	p= 0,776
Nein	30 (81,1)	162 (79)	
Bestrahlung			
Ja	3 (8,6)	18 (8,8)	p= 0,961
Nein	32 (91,4)	186 (91,2)	
Laser			
Ja	13 (31)	8 (3,9)	p< 0,001
Nein	29 (69)	198 (96,1)	
Nux			
Ja	3 (7,1)	193 (93,7)	p< 0,001
Nein	39 (92,9)	13 (6,3)	

Tabelle 65: Charakteristika der Patienten mit und ohne CyberKnife (Fortsetzung)

Variable	Therapie [n (%)]	Keine Therapie [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Alter			
< Median	118 (48,8)	2 (33,3)	p= 0,455
> Median	124 (51,2)	4 (66,7)	
Geschlecht			
männlich	169 (69,8)	5 (83,3)	p= 0,475
weiblich	73 (30,2)	1 (16,7)	
BMI			
<18,5	3 (1,5)	0 (0)	p= 0,698
18,5 - 24,9	63 (30,9)	0 (0)	
25 - 29,9	101 (49,5)	3 (100)	
30 - 34,9	30 (14,7)	0 (0)	
35 - 39,9	6 (2,9)	0 (0)	
>40	1 (0,5)	0 (0)	
ECOG PS			
0	84 (42)	1 (20)	p= 0,375
1	55 (27,5)	1 (20)	
2	51 (25,5)	2 (40)	
3	10 (5)	1 (20)	
Bellmunt RF			
0	101 (43,7)	2 (33,3)	p< 0,001
1	109 (47,2)	1 (16,7)	
2	20 (8,7)	1 (16,7)	
3	1 (0,4)	2 (33,3)	
Nikotin			
Nie	104 (51,5)	1 (50)	p= 0,562
Aktuell	52 (25,7)	0 (0)	
Ex-Nikotin	46 (22,8)	1 (50)	
Einzelniere			
Ja	26 (10,8)	1 (16,7)	p= 0,649
Nein	215 (89,2)	5 (83,3)	
Lost Function			
Ja	28 (11,7)	1 (16,7)	p= 0,708
Nein	212 (88,3)	5 (83,3)	
Blasenkarzinom			
Ja	132 (54,8)	3 (60)	p= 0,816
Nein	109 (45,2)	2 (40)	
Auftreten BC			
Metachron	117 (90)	3 (100)	p= 0,564
Synchron	13 (10)	0 (0)	

Tabelle 66: Charakteristika der Patienten mit und ohne Therapie

Variable	Therapie [n (%)]	Keine Therapie [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Makrohämaturie			
Ja	131 (61,2)	2 (40)	p= 0,337
Nein	83 (38,8)	3 (60)	
Harnstau			
Ja	67 (32,4)	0 (0)	p= 0,168
Nein	140 (67,6)	4 (100)	
Gewichtsverlust			
Ja	29 (14,8)	2 (40)	p= 0,123
Nein	167 (85,2)	3 (60)	
URS			
Ja	182 (75,2)	3 (50)	p= 0,161
Nein	60 (25,4)	3 (50)	
Grading URS			
low_grade	65 (46,1)	0 (0)	p= 0,429
high_grade	76 (53,9)	2 (100)	
Cis URS			
Ja	29 (22,1)	1 (100)	p= 0,064
Nein	102 (77,9)	0 (0)	
Tumorlokalisation			
Niere	145 (60,7)	4 (66,7)	p= 0,951
Harnleiter	51 (21,3)	1 (16,7)	
Niere und Harnleiter	43 (18)	1 (16,7)	
Tumorseite			
Rechts	121 (51,1)	4 (66,7)	p= 0,733
Links	112 (47,3)	2 (33,3)	
Bilateral	4 (1,7)	0 (0)	
Kreatinin initial			
<1,3 mg/dl	103 (47,7)	2 (40)	p= 0,727
1,3 - 2 mg/dl	98 (45,4)	3 (60)	
>2 mg/dl	15 (6,9)	0 (0)	
Hb initial Mann			
<13 g/dl	52 (35,6)	2 (50)	p= 0,554
>13 g/dl	94 (64,4)	2 (50)	
Hb initial Frau			
<12 g/dl	28 (41,2)	1 (100)	p= 0,237
>12 g/dl	40 (58,8)	0 (0)	
CRP initial			
<1 mg/dl	129 (65,2)	2 (50)	p= 0,530
≥1 mg/dl	69 (34,8)	2 (50)	

Tabelle 67: Charakteristika der Patienten mit und ohne Therapie (Fortsetzung)

Variable	Therapie [n (%)]	Keine Therapie [n (%)]	Signifikanz (2-seitig)
Systemtherapie			
Ja	48 (20,3)	2 (33,3)	p= 0,438
Nein	188 (79,7)	4 (66,7)	
Bestrahlung			
Ja	20 (8,5)	1 (20)	p= 0,371
Nein	214 (91,5)	4 (80)	

Tabelle 68: Charakteristika der Patienten mit und ohne Therapie (Fortsetzung)

Autoren	Kollektiv	Patienten [n]	Unabhängige Prognosefaktoren
Rink et al [69]	NUX	285	pT pN Ln perioperative Bluttransfusion adjuvante Chemotherapie
Youssef et al [70] "TALL-Modell"	NUX nicht-metastasiert high_grade UTUC	586	pT Tumorarchitektur LVI Lymphadenektomie
Kim et al [71]	NUX nicht-metastasiert	277	pT LVI Blasenmanschette dNLR
Fujita et al [72]	NUX	357	präoperatives Natrium Hb
Kang et al [112]	NUX	330	Alter Tumorklassifikation pT G LVI Residualtumor

Tabelle 69: Literaturvergleich

Autoren	Kollektiv	Patienten [n]	Unabhängige Prognosefaktoren
Bellmunt et al [42] "Bellmunt Risiko-faktoren"	Platinum-refraktäres UTUC	370	ECOG PS Hb Lebermetastasen Anzahl der betroffenen Organe
Sonpavde et al [79] "Improved 5-Factor Prognostic Classification"	Fortgeschrittenes UTUC	491	Zeit von vorheriger Chemotherapie ECOG PS Lebermetastasen Hb Albumin
Ehdaie et al [35]	NUX keine neoadjuvante Chemotherapie	520	pT pN BMI Alter Tumornekrose
Martinez-Salamanca et al [75]	NUX	427	Alter ECOG PS pT LVI
Nishikawa et al [78]	NUX	135	De Ritis Quotient Neutrophilen/Lymphozyten Ratio
Simone et al [93]	NUX nicht-metastasiert	162	Tumordurchmesser pT Tumornekrose
Otto et al [94]	NUX	772	begleitendes Cis
Yeldres et al [73]	NUX mit oder ohne BM	2959	Alter pT G pN

Tabelle 70: Literaturvergleich (Fortsetzung)

Variable	Patienten [n]	mOS [Monate]	95 %-KI
Systemtherapie			
Carboplatin und Gemcitabin	16	38,5	31,5 - 45,6
Cisplatin und Gemcitabin	17	33,4	25,8 - 41,1
5-FU und Mitomycin	1	23,7	n.a.
Gemcitabin Monotherapie	4	14,9	0 - 47
Cisplatin Monotherapie	1	12,4	n.a.
Cisplatin und Etoposid	1	8,1	n.a.
Carboplatin und Taxol	1	2,5	n.a.
p-Wert (Log Rank)	< 0,001		
Immuntherapie			
Pembrolizumab	7	36,1	n.a.
Nivolumab	3	23,7	16,3 - 31,1
Vinflunin	11	20	13,6 - 26,4
Atezolizumab	2	11,5	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,899		

Variable	Patienten [n]	mPFS [Monate]	95 %-KI
Systemtherapie			
Carboplatin und Gemcitabin	16	18,8	2,1 - 35,4
Cisplatin und Gemcitabin	17	11,1	0 - 23,1
5-FU und Mitomycin	1	18,9	n.a.
Gemcitabin Monotherapie	4	5,5	0 - 21,5
Cisplatin Monotherapie	1	8,8	n.a.
Cisplatin und Etoposid	1	8,1	n.a.
Carboplatin und Taxol	1	2,5	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,209		
Immuntherapie			
Pembrolizumab	6	8,4	0 - 18,2
Nivolumab	3	18,9	14,1 - 23,7
Vinflunin	11	9,1	5 - 13,2
Atezolizumab	2	4,1	n.a.
p-Wert (Log Rank)	0,52		

Tabelle 71: mOS und mPFS bei Chemo- und Immuntherapie

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach [15]	- 6 -
Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach [15], (Fortsetzung)	- 7 -
Tabelle 3: UICC (Union for international cancer control) – Stadieneinteilung nach [15]	- 7 -
Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Patienteneigenschaften	- 18 -
Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)	- 19 -
Tabelle 6: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Tumoreigenschaften	- 20 -
Tabelle 7: Komplikationen nach Clavien Dindo nach [65]	- 21 -
Tabelle 8: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Therapie und laborchemische Eigenschaften ...-	22 -
Tabelle 9: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)	- 23 -
Tabelle 10: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)	- 24 -
Tabelle 11: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv, Progression und Follow Up	- 25 -
Tabelle 12: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Patienteneigenschaften	- 26 -
Tabelle 13: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)	- 27 -
Tabelle 14: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Tumoreigenschaften	- 28 -
Tabelle 15: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Tumoreigenschaften (Fortsetzung)	- 29 -
Tabelle 16: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Therapie und laborchemische Eigenschaften	- 30 -
Tabelle 17: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)	- 31 -
Tabelle 18: Deskriptive Statistik, Patienten mit NUX, Progression und Follow Up	- 32 -
Tabelle 19: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Patienteneigenschaften	- 33 -
Tabelle 20: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Patienteneigenschaften (Fortsetzung) ..-	34 -
Tabelle 21: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Tumoreigenschaften	- 35 -
Tabelle 22: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Therapie und laborchemische Eigenschaften	- 36 -
Tabelle 23: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Therapie und laborchemische Eigenschaften (Fortsetzung)	- 37 -
Tabelle 24: Deskriptive Statistik, Patienten mit Laser, Progression und Follow Up	- 38 -
Tabelle 25: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Patienteneigenschaften	- 39 -
Tabelle 26: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)	- 40 -
Tabelle 27: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Tumoreigenschaften	- 41 -
Tabelle 28: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Therapie und laborchemische Eigenschaften	- 43 -
Tabelle 29: Deskriptive Statistik, Patienten mit CyberKnife, Progression und Follow Up	- 44 -
Tabelle 30: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Patienteneigenschaften	- 45 -
Tabelle 31: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Patienteneigenschaften (Fortsetzung)	- 46 -
Tabelle 32: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Tumoreigenschaften	- 46 -
Tabelle 33: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Therapie und laborchemische Eigenschaften	- 48 -
Tabelle 34: Deskriptive Statistik, Patienten ohne Therapie, Progression und Follow Up	- 49 -
Tabelle 35: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften	- 53 -
Tabelle 36: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Patienteneigenschaften (Fortsetzung) ...	- 54 -
Tabelle 37: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparametern	- 56 -
Tabelle 38: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparametern (Fortsetzung)	- 57 -
Tabelle 39: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors	- 61 -
Tabelle 40: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors (Fortsetzung)	- 62 -
Tabelle 41: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Primärtumors (Fortsetzung)	- 63 -
Tabelle 42: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie	- 66 -
Tabelle 43: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)	- 67 -
Tabelle 44: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)	- 68 -
Tabelle 45: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie	- 72 -
Tabelle 46: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)	- 73 -
Tabelle 47: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparameter ..	- 74 -

Tabelle 48: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Klinik und Laborparameter (Fortsetzung)	- 75 -
Tabelle 49: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Primärtumors.....	- 78 -
Tabelle 50: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Primärtumors (Fortsetzung) -	- 79 -
Tabelle 51: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie.....	- 82 -
Tabelle 52: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapie (Fortsetzung)	- 83 -
Tabelle 53: Multivariatanalyse OS Gesamtkollektiv.....	- 84 -
Tabelle 54: Multivariatanalyse OS NUX	- 84 -
Tabelle 55: Multivariatanalyse PFS Gesamtkollektiv.....	- 85 -
Tabelle 56: Multivariatanalyse PFS NUX.....	- 85 -
Tabelle 57: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephroureterektomie	- 102 -
Tabelle 58: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephroureterektomie (Fortsetzung)-	- 103 -
-	
Tabelle 59: Charakteristika der Patienten mit und ohne Nephroureterektomie (Fortsetzung)-	- 104 -
-	
Tabelle 60: Charakteristika der Patienten mit und ohne Lasertherapie	- 105 -
Tabelle 61: Charakteristika der Patienten mit und ohne Lasertherapie (Fortsetzung)	- 106 -
Tabelle 62: Charakteristika der Patienten mit und ohne Lasertherapie (Fortsetzung)	- 107 -
Tabelle 63: Charakteristika der Patienten mit und ohne CyberKnife	- 107 -
Tabelle 64: Charakteristika der Patienten mit und ohne CyberKnife (Fortsetzung).....	- 108 -
Tabelle 65: Charakteristika der Patienten mit und ohne CyberKnife (Fortsetzung).....	- 109 -
Tabelle 66: Charakteristika der Patienten mit und ohne Therapie.....	- 110 -
Tabelle 67: Charakteristika der Patienten mit und ohne Therapie (Fortsetzung)	- 111 -
Tabelle 68: Charakteristika der Patienten mit und ohne Therapie (Fortsetzung)	- 112 -
Tabelle 69: Literaturvergleich	- 112 -
Tabelle 70: Literaturvergleich (Fortsetzung).....	- 113 -
Tabelle 71: mOS und mPFS bei Chemo- und Immuntherapie	- 114 -

6.3. Abbildungen

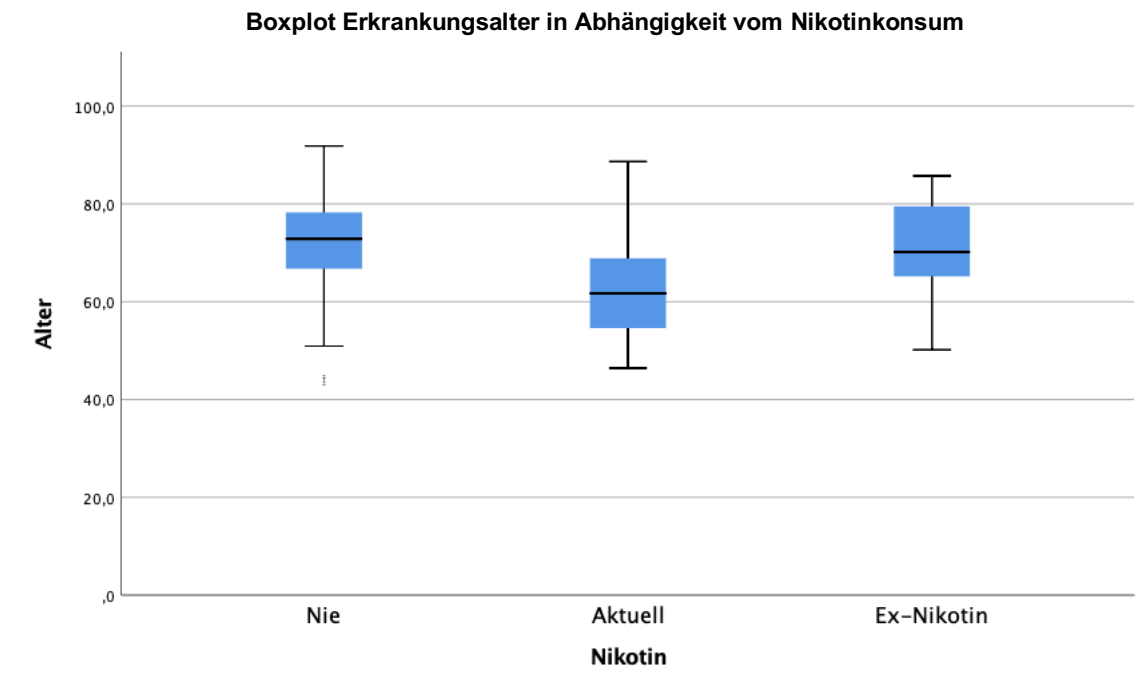


Abbildung 12: Boxplot Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

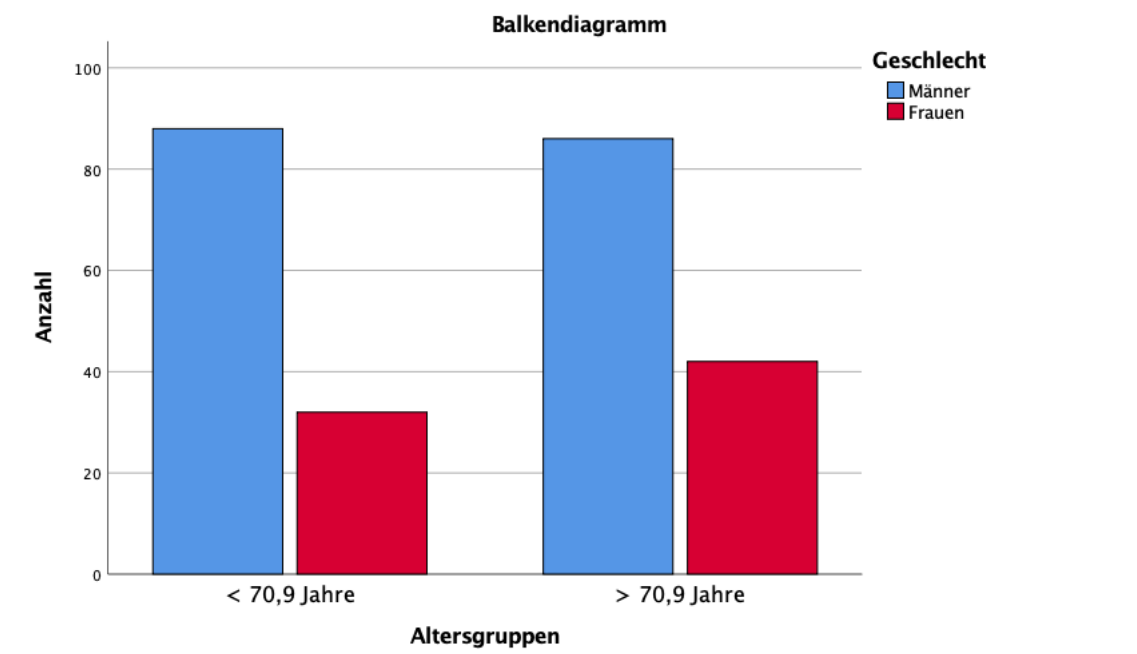


Abbildung 13: Balkendiagramm des Chi-Quadrat-Tests: Altersgruppen und Geschlecht

6.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bellmunt Risikofaktoren _____	- 51 -
Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Kreatininwertes _____	- 55 -
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen CRP-Wertes _____	- 56 -
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit eines begleitenden Cis in der URS _____	- 58 -
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Metastasen _____	- 60 -
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Entnahme einer Blasenmanschette _____	- 64 -
Abbildung 7: Gesamtüberleben bei lokaler Tumorkontrolle durch CyberKnife _____	- 65 -
Abbildung 8: CSS bei Therapie mit CyberKnife _____	- 65 -
Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Nikotinkonsums _____	- 70 -
Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit eines Blasenkarzinoms _____	- 71 -
Abbildung 11: PFS bei lokaler Tumorkontrolle durch CyberKnife _____	- 81 -
Abbildung 12: Boxplot Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum _____	- 117 -
Abbildung 13: Balkendiagramm des Chi-Quadrat-Tests: Altersgruppen und Geschlecht _____	- 117 -

6.5. Abkürzungsverzeichnis

BC	Blasenkarzinom
BM	Blasenmanschette
BMI	Body-Mass-Index
Cis	Carcinoma in situ
CK	CyberKnife
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer Specific Survival (Tumorspezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
FU	Follow Up
5-FU	5-Fluorouracil
G	Grading
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HR	Hazard Ratio
IVR	Intravescial Recurrence
JÜR	Jahresüberlebens-Rate
KI	Konfidenzintervall
LVI	Lymphovaskuläre Invasion
M	Metastasen
MFS	Metastasenfreies Überleben
mm	Millimeter
MRT	Magenetresonanztomographie
Mx	Metastasen können nicht beurteilt werden
N	Lymphknoten
n.a.	not available
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten Ratio
NUX	Nephroureterektomie
Nx	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
pN	histopathologisch beurteilte regionäre Lymphknoten
Pn	Perineurale Invasion
po	postoperativ
PS	Performance Status
pT	histopathologisch beurteilter Primärtumor
R	Residualtumor
RF	Risikofaktoren
RFS	Recurrence Free Survival
Stdabw	Standardabweichung
T	Tumorstadium
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UC	Urothelkarzinom
UICC	Union international cancer control
URS	Ureterorenoskopie
UTUC	Urothelkarzinom des oberen Harntraktes
V	Veneninvasion
Vgl	Vergleich

7. Literaturverzeichnis

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
2. Munoz, J.J. and L.M. Ellison, *Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades*. J Urol, 2000. **164**(5): p. 1523-5.
3. Soria, F., et al., *Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC)*. World J Urol, 2017. **35**(3): p. 379-387.
4. Shariat, S.F., et al., *Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. World J Urol, 2011. **29**(4): p. 481-6.
5. Margulis, V., et al., *Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration*. Cancer, 2009. **115**(6): p. 1224-33.
6. Cosentino, M., et al., *Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma*. World J Urol, 2013. **31**(1): p. 141-5.
7. Li, W.M., et al., *Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma*. Eur Urol, 2010. **57**(6): p. 963-9.
8. Audenet, F., et al., *A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt B): p. E583-9.
9. Crivelli, J.J., et al., *Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature*. Eur Urol, 2014. **65**(4): p. 742-54.
10. Fang, D., et al., *The significance of the initial symptom in Chinese patients with upper tract urothelial carcinoma: Regular health examination is still underutilized*. Kaohsiung J Med Sci, 2018. **34**(9): p. 511-521.
11. Inman, B.A., et al., *Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality*. Cancer, 2009. **115**(13): p. 2853-62.
12. Cowan, N.C., *CT urography for hematuria*. Nat Rev Urol, 2012. **9**(4): p. 218-26.
13. Raman, J.D., et al., *Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy?* Urol Oncol, 2011. **29**(6): p. 716-23.
14. Ito, Y., et al., *Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2011. **185**(5): p. 1621-6.
15. Wittekind, C. and B. Oberschmid, *[TNM classification of malignant tumors 2010: General aspects and amendments in the general section]*. Pathologe, 2010. **31**(5): p. 333-4, 336-8.
16. Rink, M., et al., *Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2012. **188**(2): p. 398-404.
17. Roscigno, M., et al., *International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis*. BJU Int, 2012. **110**(5): p. 674-81.

18. Park, J., et al., *Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 subclassification systems*. J Urol, 2014. **192**(4): p. 1064-71.
19. Kim, H.S., et al., *Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(5): p. 7464-7476.
20. Lughezzani, G., et al., *Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 100-14.
21. Shariat, S.F., et al., *Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy*. BJU Int, 2010. **105**(12): p. 1672-7.
22. Fernandez, M.I., et al., *Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study*. Urology, 2009. **73**(1): p. 142-6.
23. Simsir, A., et al., *Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status*. Int Urol Nephrol, 2011. **43**(4): p. 1039-45.
24. Rink, M., et al., *Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*. Eur Urol, 2013. **63**(6): p. 1082-90.
25. Xylinas, E., et al., *Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*. BJU Int, 2014. **114**(1): p. 56-61.
26. Yafi, F.A., et al., *Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy*. BJU Int, 2012. **110**(2 Pt 2): p. E7-13.
27. Ouzzane, A., et al., *Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy*. Eur Urol, 2011. **60**(6): p. 1258-65.
28. Chromecki, T.F., et al., *The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy*. Eur Urol, 2012. **61**(2): p. 245-53.
29. Williams, A.K., et al., *Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2013. **31**(7): p. 1161-5.
30. Sundi, D., et al., *Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery*. Urol Oncol, 2012. **30**(3): p. 266-72.
31. Gadzinski, A.J., et al., *Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. J Endourol, 2012. **26**(5): p. 566-73.
32. Lee, J.N., et al., *Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma*. J Surg Oncol, 2014. **110**(4): p. 468-75.
33. Waldert, M., et al., *A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging*. BJU Int, 2010. **105**(6): p. 812-7.
34. Carrion, A., et al., *Intraoperative prognostic factors and atypical patterns of recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with laparoscopic radical nephroureterectomy*. Scand J Urol, 2016. **50**(4): p. 305-12.

35. Ehdaie, B., et al., *Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2011. **186**(1): p. 66-72.
36. Clements, T., et al., *High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection*. J Endourol, 2012. **26**(4): p. 398-402.
37. Mbeutcha, A., et al., *Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review*. World J Urol, 2017. **35**(3): p. 337-353.
38. Petrelli, F., et al., *Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. Urology, 2017. **100**: p. 9-15.
39. Fajkovic, H., et al., *Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2012. **187**(3): p. 845-51.
40. Kikuchi, E., et al., *Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(4): p. 612-8.
41. Godfrey, M.S., et al., *Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion*. BJU Int, 2012. **110**(6): p. 798-803.
42. Bellmunt, J., et al., *Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens*. J Clin Oncol, 2010. **28**(11): p. 1850-5.
43. Seisen, T., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma*. Eur Urol, 2015. **67**(6): p. 1122-1133.
44. Marchioni, M., et al., *Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis*. BJU Int, 2017. **120**(3): p. 313-319.
45. Yoo, S., et al., *Risk of Intravesical Recurrence After Ureteroscopic Biopsy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Does the Location Matter?* J Endourol, 2017. **31**(3): p. 259-265.
46. Cowan, N.C., et al., *Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour*. BJU Int, 2007. **99**(6): p. 1363-70.
47. Messer, J.C., et al., *Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2013. **31**(6): p. 904-8.
48. Hurel, S., et al., *Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*. World J Urol, 2015. **33**(3): p. 335-41.
49. Takahashi, N., et al., *Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy*. J Urol, 2010. **183**(4): p. 1330-65.
50. Messer, J., et al., *Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma*. BJU Int, 2011. **108**(5): p. 701-5.

51. Rojas, C.P., et al., *Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2013. **31**(8): p. 1696-700.
52. Seisen, T., et al., *Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel*. Eur Urol, 2016. **70**(6): p. 1052-1068.
53. Phe, V., et al., *Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy?* BJU Int, 2011. **108**(1): p. 130-8.
54. Moschini, M., et al., *Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy*. World J Urol, 2017. **35**(10): p. 1541-1547.
55. Dominguez-Escrig, J.L., et al., *Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer*. Eur Urol Focus, 2017.
56. Cho, K.S., et al., *Clinical significance of lymph node dissection in patients with muscle-invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma treated with nephroureterectomy*. J Korean Med Sci, 2009. **24**(4): p. 674-8.
57. O'Brien, T., et al., *Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial)*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 703-10.
58. Ito, A., et al., *Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(11): p. 1422-7.
59. Audenet, F., et al., *The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC)*. Urol Oncol, 2013. **31**(4): p. 407-13.
60. Kaag, M.G., et al., *Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy*. Eur Urol, 2010. **58**(4): p. 581-7.
61. Lane, B.R., et al., *Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy*. Cancer, 2010. **116**(12): p. 2967-73.
62. Seisen, T., et al., *Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma*. Eur Urol, 2017. **71**(5): p. 714-718.
63. Staehler, M., et al., *Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors*. J Urol, 2015. **193**(3): p. 771-5.
64. Xylinas, E., et al., *Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1069-70.
65. De Nunzio, C., et al., *Transurethral resection of the bladder (TURB): analysis of complications using a modified Clavien system in an Italian real life cohort*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(1): p. 90-5.

66. Roupert, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update*. Eur Urol, 2018. **73**(1): p. 111-122.
67. Hall, M.C., et al., *Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients*. Urology, 1998. **52**(4): p. 594-601.
68. Ploussard, G., et al., *Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 803-12.
69. Rink, M., et al., *Impact of Perioperative Allogenic Blood Transfusion on Survival After Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma*. Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(1): p. 96-104.
70. Youssef, R.F., et al., *TALL score for prediction of oncological outcomes after radical nephroureterectomy for high-grade upper tract urothelial carcinoma*. World J Urol, 2015. **33**(12): p. 1965-72.
71. Kim, M., et al., *Prognostic value of systemic inflammatory responses in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma*. World J Urol, 2015. **33**(10): p. 1439-57.
72. Fujita, K., et al., *Preoperative risk stratification for cancer-specific survival of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated by nephroureterectomy*. Int J Clin Oncol, 2015. **20**(1): p. 156-63.
73. Jeldres, C., et al., *Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma*. Cancer, 2010. **116**(16): p. 3774-84.
74. Chromecki, T.F., et al., *Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy*. World J Urol, 2011. **29**(4): p. 473-80.
75. Martinez-Salamanca, J.I., et al., *Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study*. BJU Int, 2012. **109**(8): p. 1155-61.
76. Cho, K.S., et al., *Grade of hydronephrosis and tumor diameter as preoperative prognostic factors in ureteral transitional cell carcinoma*. Urology, 2007. **70**(4): p. 662-6.
77. Brien, J.C., et al., *Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma*. J Urol, 2010. **184**(1): p. 69-73.
78. Nishikawa, M., et al., *Significance of multiple preoperative laboratory abnormalities as prognostic indicators in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract following radical nephroureterectomy*. Int J Clin Oncol, 2018. **23**(1): p. 151-157.
79. Sonpavde, G., et al., *Improved 5-Factor Prognostic Classification of Patients Receiving Salvage Systemic Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma*. J Urol, 2016. **195**(2): p. 277-82.
80. Smith, A.K., et al., *Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management*. Urology, 2011. **78**(1): p. 82-6.
81. Lughezzani, G., et al., *Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients*. Eur J Cancer, 2009. **45**(18): p. 3291-7.
82. Akdogan, B., et al., *Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma*. J Urol, 2006. **176**(1): p. 48-52.

83. Park, J., et al., *The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival.* J Urol, 2009. **182**(3): p. 894-9.
84. Kamihira, O., et al., *Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan.* Eur Urol, 2009. **55**(6): p. 1397-407.
85. Mullerad, M., et al., *Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma.* J Urol, 2004. **172**(6 Pt 1): p. 2177-81.
86. Novara, G., et al., *Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers.* Cancer, 2007. **110**(8): p. 1715-22.
87. Li, W.M., et al., *The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy.* J Urol, 2009. **182**(2): p. 451-8; discussion 458.
88. Bolenz, C., et al., *Lymphovascular invasion and pathologic tumor stage are significant outcome predictors for patients with upper tract urothelial carcinoma.* Urology, 2008. **72**(2): p. 364-9.
89. Brown, G.A., et al., *Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm?* BJU Int, 2006. **98**(6): p. 1176-80.
90. Langner, C., et al., *pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract.* Mod Pathol, 2006. **19**(2): p. 272-9.
91. Rabbani, F., et al., *Upper-tract tumors after an initial diagnosis of bladder cancer: argument for long-term surveillance.* J Clin Oncol, 2001. **19**(1): p. 94-100.
92. Pieras, E., et al., *Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma.* BJU Int, 2010. **106**(9): p. 1319-23.
93. Simone, G., et al., *Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma.* BJU Int, 2009. **103**(8): p. 1052-7.
94. Otto, W., et al., *Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients.* World J Urol, 2011. **29**(4): p. 487-94.
95. Chen, X.P., et al., *Predictive factors for worse pathological outcomes of upper tract urothelial carcinoma: experience from a nationwide high-volume centre in China.* BJU Int, 2013. **112**(7): p. 917-24.
96. Wheat, J.C., et al., *Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy.* Urol Oncol, 2012. **30**(3): p. 252-8.
97. Hurel, S., et al., *Impact of lymphovascular invasion on oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy.* BJU Int, 2013. **111**(8): p. 1199-207.
98. Remzi, M., et al., *Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients.* BJU Int, 2009. **103**(3): p. 307-11.
99. Shibing, Y., et al., *Impact of tumour size on prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 795 cases.* BJU Int, 2016. **118**(6): p. 902-910.
100. Shiraishi, K., et al., *Role of ureteroscopic biopsy in the management of upper urinary tract malignancy.* Int J Urol, 2003. **10**(12): p. 627-30.

101. Guo, R.Q., et al., *Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis*. BJU Int, 2018. **121**(2): p. 184-193.
102. Liu, Z., et al., *Oncologic Outcomes of Patients Undergoing Diagnostic Ureteroscopy Before Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018. **28**(11): p. 1316-1325.
103. Lughezzani, G., et al., *Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study*. Eur Urol, 2010. **57**(6): p. 956-62.
104. Nair, V.J., et al., *CyberKnife for inoperable renal tumors: Canadian pioneering experience*. Can J Urol, 2013. **20**(5): p. 6944-9.
105. Jiang, D.M. and S.S. Sridhar, *Prime time for immunotherapy in advanced urothelial cancer*. Asia Pac J Clin Oncol, 2018. **14 Suppl 5**: p. 24-32.
106. Bellmunt, J., et al., *Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma*. N Engl J Med, 2017. **376**(11): p. 1015-1026.
107. Ciccarese, C., et al., *Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis*. Semin Oncol, 2019. **46**(1): p. 65-72.
108. Bolenz, C., et al., *Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density*. BJU Int, 2009. **103**(3): p. 302-6.
109. Cha, E.K., et al., *Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma*. Eur Urol, 2012. **61**(4): p. 818-25.
110. Colin, P., et al., *Risk stratification of metastatic recurrence in invasive upper urinary tract carcinoma after radical nephroureterectomy without lymphadenectomy*. World J Urol, 2014. **32**(2): p. 507-12.
111. Pignot, G., et al., *Influence of previous or synchronous bladder cancer on oncologic outcomes after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2014. **32**(1): p. 23.e1-8.
112. Kang, M., et al., *Conditional Survival and Associated Prognostic Factors in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Retrospective Study at a Single Institution*. Cancer Res Treat, 2016. **48**(2): p. 621-31.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Staehler für die Überlassung des Themas und die stetige Unterstützung und Anregung zur Entstehung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Muacevic für seine Unterstützung bei den CyberKnife Patienten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Buchner für die wertvollen Tipps bei sämtlichen statistischen Fragen.

Großer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralarchivs des Klinikum Großhadern für ihre Freundlichkeit und Hilfe.

Vielen lieben Dank an meine Familie, welche mich stets liebevoll während der Entstehung dieser Arbeit und darüber hinaus im gesamten Studium begleitet haben.

Und zum Schluss gebührt mein Dank meinem Mann Markus für seine stetige Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit.

9. Eidesstattliche Versicherung

Marschall, Vanessa Elgin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Outcome von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntraktes

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Mindelheim, 17.11.2021

Ort, Datum

Vanessa Elgin Marschall

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand